

# Trazabilidad y armonización: una herramienta poderosa para la veracidad del resultado del laboratorio.


Lic. Qca. Marta Torres  
Dirección ProgBA – CEMIC

JCTLM Working Group for Traceability: Education and Promotion (WG-TEP)



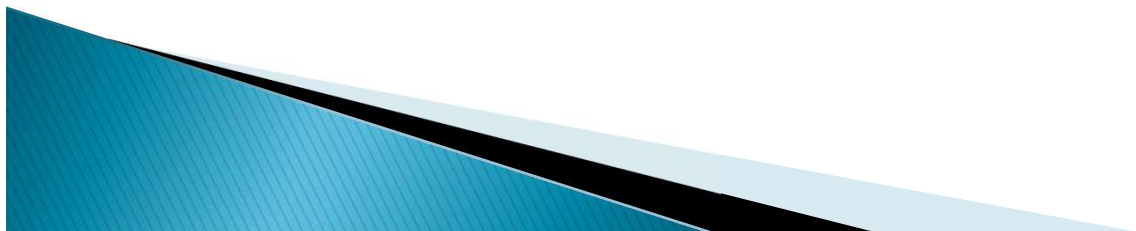
Accurate results  
for patient care

# Rol del laboratorio de análisis clínicos en el cuidado del paciente

- ▶ Tamizaje: Determinar la presencia o riesgo de enfermedad en pacientes asintomáticos
  - ▶ Prevención: Basados en los resultados del tamizaje, seleccionar intervenciones tempranas para prevenir la enfermedad
  - ▶ Diagnostico: Detectar la presencia de una enfermedad
  - ▶ Manejo de la enfermedad: Elegir tratamientos que sean seguros y efectivos para cada paciente, desarrollar estrategias para manejar la enfermedad o condición, monitorear respuesta al tratamiento, acelerar la recuperación, y prevenir discapacidades
  - ▶ Prevenir errores médicos: Seleccionar tratamientos que beneficien a los pacientes y no tengan efectos no deseados, y asegurar que los pacientes con una dada enfermedad sean tratados apropiadamente para la misma
- 

# Métodos en el laboratorio clínico

- ▶ Los términos estandarización y armonización, aplicados a los métodos, se usan indistintamente.
- ▶ La norma ISO17511:2003 reconoce cinco categorías de sistema de referencia de medición, dependiendo del orden más elevado de los materiales y procedimientos probables.
- ▶ La trazabilidad metrológica que incluya un procedimiento de medición de referencia va a resultar en una **estandarización**, mientras que la trazabilidad a un calibrador convencional internacional o a materiales del fabricante va a resultar en la **armonización** del método.



# TRAZABILIDAD - JERARQUÍA

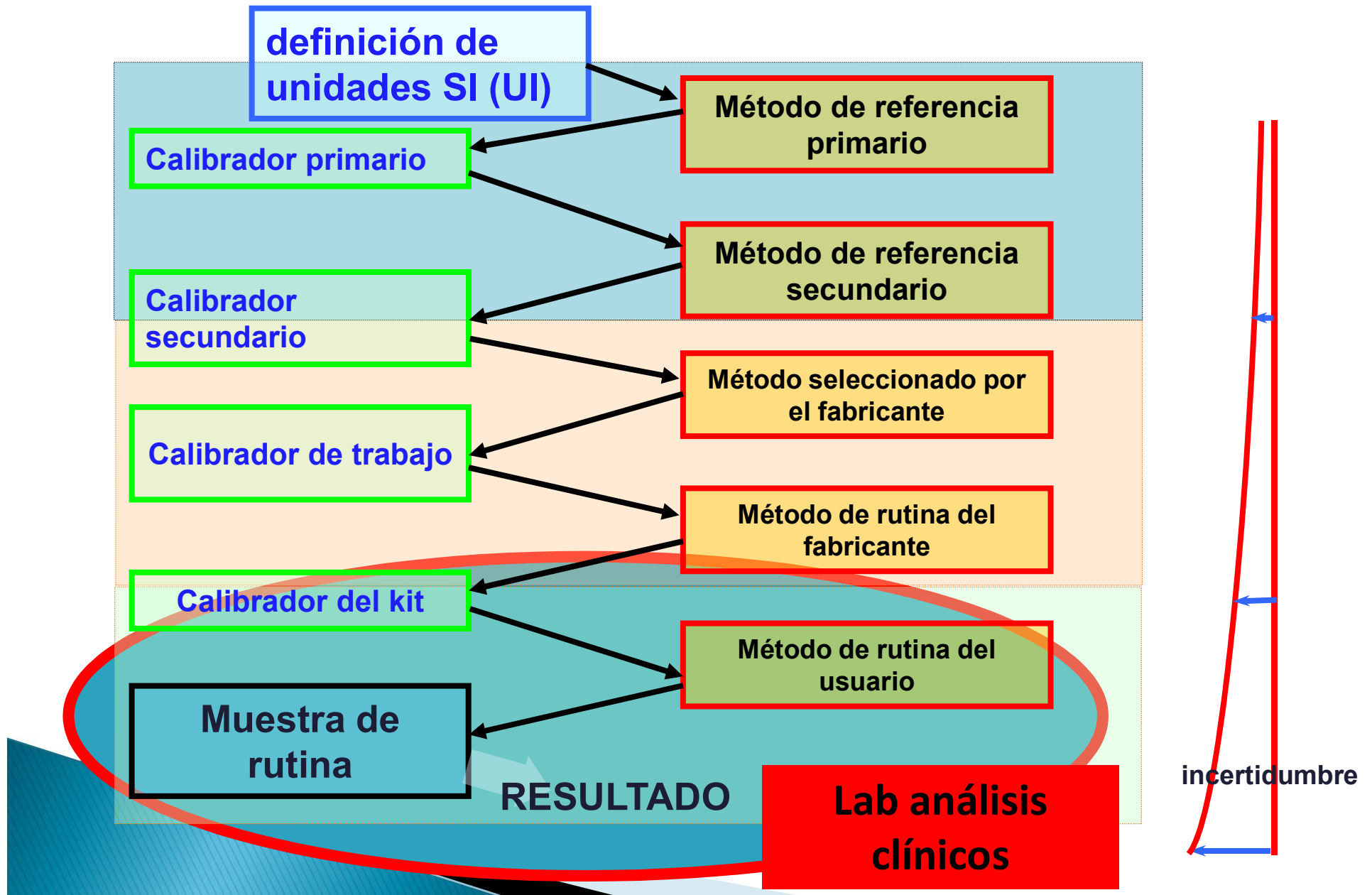


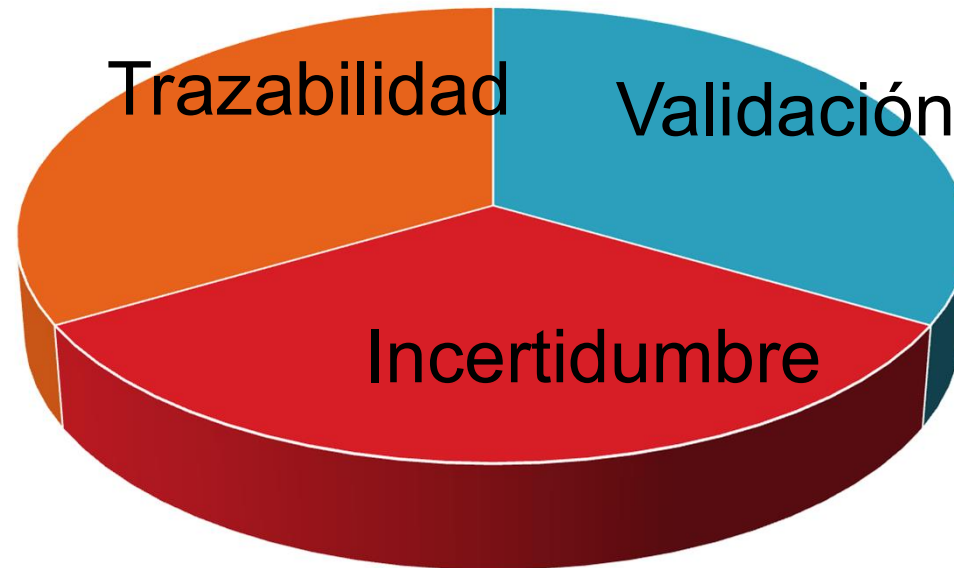
Table 1. ISO 17511:2003 categories for reference systems.

Category	Reference measurement procedure	Primary (pure-substance) reference material	Secondary (value-assigned) reference material <sup>a</sup>	Examples
1	Yes	Yes	Possible	Electrolytes, glucose, cortisol
2	Yes	No	Possible	Enzymes
3	Yes	No	No	Hemostatic factors
4	No	No	Yes	Proteins, tumor markers, HIV
5	No	No	No	Epstein-Barr virus, varicella zoster virus

<sup>a</sup> More than 1 secondary reference material, with potentially different properties, may be available for the same measurand.

# Componentes de la calidad de los resultados de las mediciones

Los resultados son trazables a una referencia común?



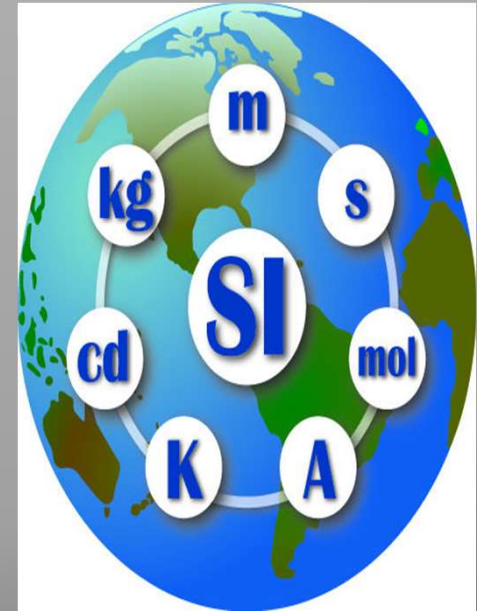
El sistema de medición y el método son aptos para su propósito?

Los componentes relevantes de la incertidumbre están documentados y son aptos para el propósito?



# Trazabilidad Metrológica

- ▶ VIM definition [VIM:3<sup>rd</sup> edition; JCGM 200:2012 (JCGM 200:2008 with minor corrections):
  - *Propiedad del resultado de una medición por el cual el resultado puede relacionarse a una referencia a través de una cadena documentada ininterrumpida de calibraciones, cada una de ellas contribuyendo a la incertidumbre de medición*
- ▶ Trazabilidad significa – *Comparabilidad*
  - Poder comparar resultados de mediciones entre distintos laboratorios
  - El uso de una referencia común
  - Es la propiedad del resultado de una medición que permite comparar de manera significativa mediciones hechas bajo condiciones diferentes (en distinto tiempo, por distintas personas, en distintos lugares, usando procedimientos de medición diferentes)



# Trazabilidad Metrológica a qué cosa?

- ▶ **NO ES** trazabilidad a
  - El productor de calibradores y controles
  - Institutos Nacionales o Internacionales de Metrología
  - Calibradores
  - Sistema de Medición
  - Método de Medición
- ▶ **ES** trazabilidad del resultado de una medición
  - A un valor certificado de un estándar nacional o internacional de referencia o a la definición de una unidad SI
  - A los resultados de mediciones efectuadas con métodos de referencia reconocidos a nivel nacional o internacional
  - A intervalos de referencia de un mensurando en una población







- ▶ La estandarización metrológica se trata de implementar y desarrollar estándares de medición y procedimientos de medición de referencia para lograr comparabilidad y poder intercambiar resultados de laboratorio entre muchos sistemas de medición.
- ▶ La estandarización en general es importante ya que significa acordar e implementar sistemas de calidad, conceptos, términos y códigos de intercambio de información, estandarizando también las etapas pre y post analíticas



- ▶ La Trazabilidad es una propiedad nominal que expresa si el resultado de una medición es trazable o no y a cuál estándar internacional, de preferencia un estándar SI.
- ▶ También implica una cadena ininterrumpida de comparaciones para llevar los resultados de las mediciones entre calibradores sucesivos, desde el material puro y homogéneo preparado por pesada a través de calibradores preparados en la matriz utilizada en las mediciones de rutina.



- ▶ Una cuestión crucial para la cadena de trazabilidad de un calibrador es si los calibradores en las diferentes etapas de la cadena son conmutables o no.
  - ▶ En caso de falta de conmutabilidad en cualquiera de los eslabones de la cadena de trazabilidad, la incertidumbre aumenta de manera correspondiente, y puede generar sesgos importantes entre los métodos de rutina para medir muestras de pacientes.
  - ▶ Cuanto antes se introduzcan materiales conmutables en la cadena de trazabilidad (es decir muestras de pacientes) mejor.
- 

- ▶ La armonización apunta a la equivalencia de los resultados de mediciones entre distintos procedimientos de medición de rutina en el tiempo y en distintos lugares, de acuerdo con requisitos de desempeño clínicos y analíticos.
  - ▶ Se alcanza a través de procesos que permitan establecer la equivalencia de los valores reportados producidos por diferentes métodos de medición para el mismo mensurando.
  - ▶ La armonización no depende de la disponibilidad de materiales de referencia primarios puros y homogéneos ni de procedimientos de medición de referencia primarios
  - ▶ La armonización incluye a la estandarización y también a aquellos tests que no pueden calibrarse por trazabilidad a un estándar de referencia primario o procedimiento de medición de referencia primario.
- 

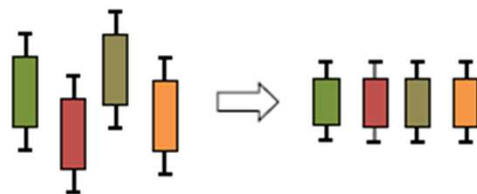
- ▶ La estandarización es preferible a la armonización, pero no siempre es posible, aún si existe un calibrador aceptado internacionalmente.
- ▶ Es preferible porque está basada en referencias primarias de sustancias puras y homogéneas que pueden ser reproducidas en diferentes laboratorios y en procedimientos de medición de referencia primarios.
- ▶ Es preferible por su trazabilidad a materiales de referencia primarios y a procedimientos de medición de referencia primarios.



# Estableciendo la Trazabilidad

- ▶ Especificar el mensurando
- ▶ Elegir adecuados
  - Procedimiento de Medición
  - Modelo de ecuación
- ▶ Demostrar por validación que
  - Todas las cantidades de influencia significativas se tuvieron en cuenta en el modelo de ecuación
  - Las condiciones de medición son adecuadas
- ▶ Establecer la trazabilidad para cada cantidad de influencia
  - Elegir estándares de referencia apropiados
  - Calibrar usando estos estándares
- ▶ Evaluar la incertidumbre





## International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results

Toolbox of technical procedures to be considered when developing a process to achieve harmonization for a measurand

**The procedures described here were developed by the following task force:**

*Cas Weykamp, Chair, Queen Beatrix Hospital, Winterswijk, the Netherlands*

*John Eckfeldt, University of Minnesota, USA*

*Hubert Vesper, Centers for Disease Control and Prevention, USA*

*Linda Thienpont, University of Ghent, Belgium*

*Chris Burns, National Institute for Biological Standards & Control, UK*

*Angela Caliendo, Brown University, USA*

*Thomas Ciesiolka, Roche Diagnostics, Germany*

*Joe Passarelli, Roche Diagnostics, Germany*

## Parameters to Determine Harmonization Potential

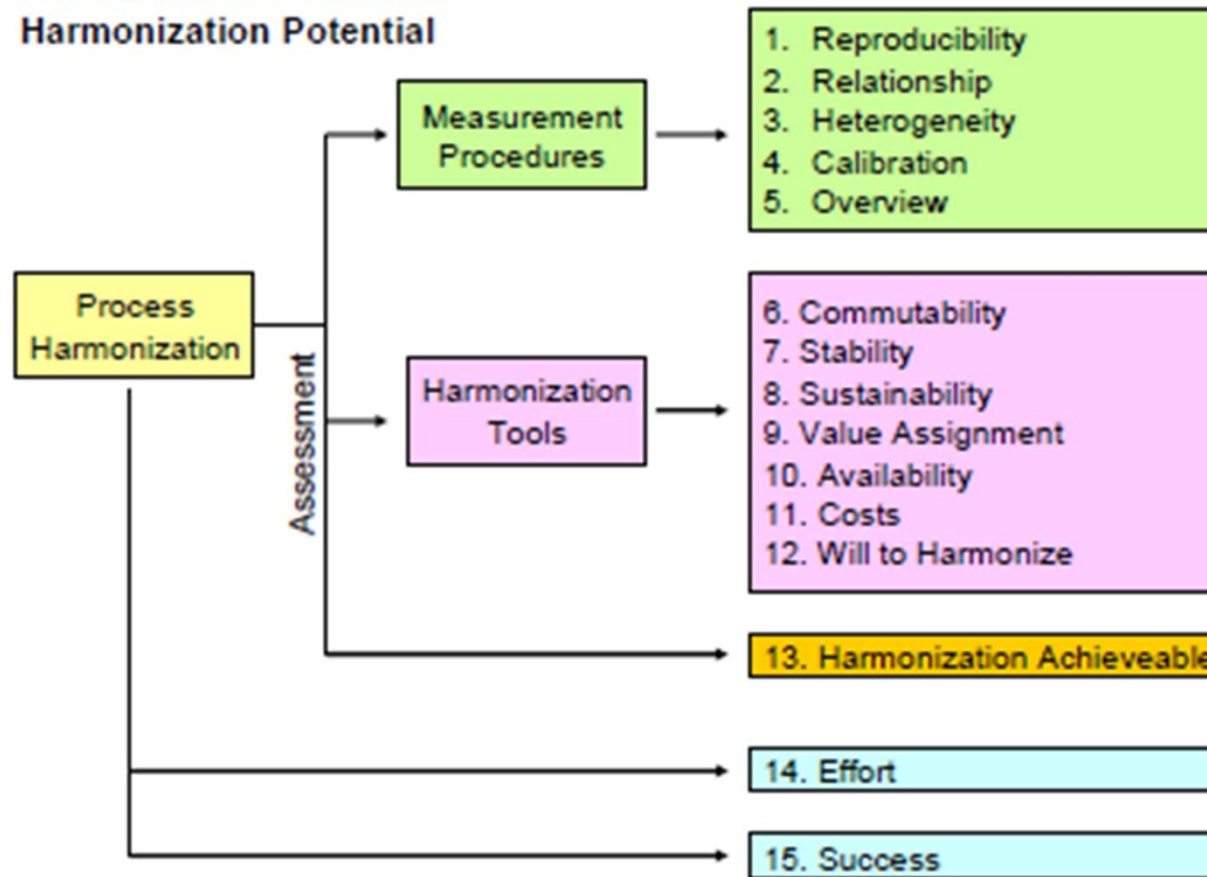
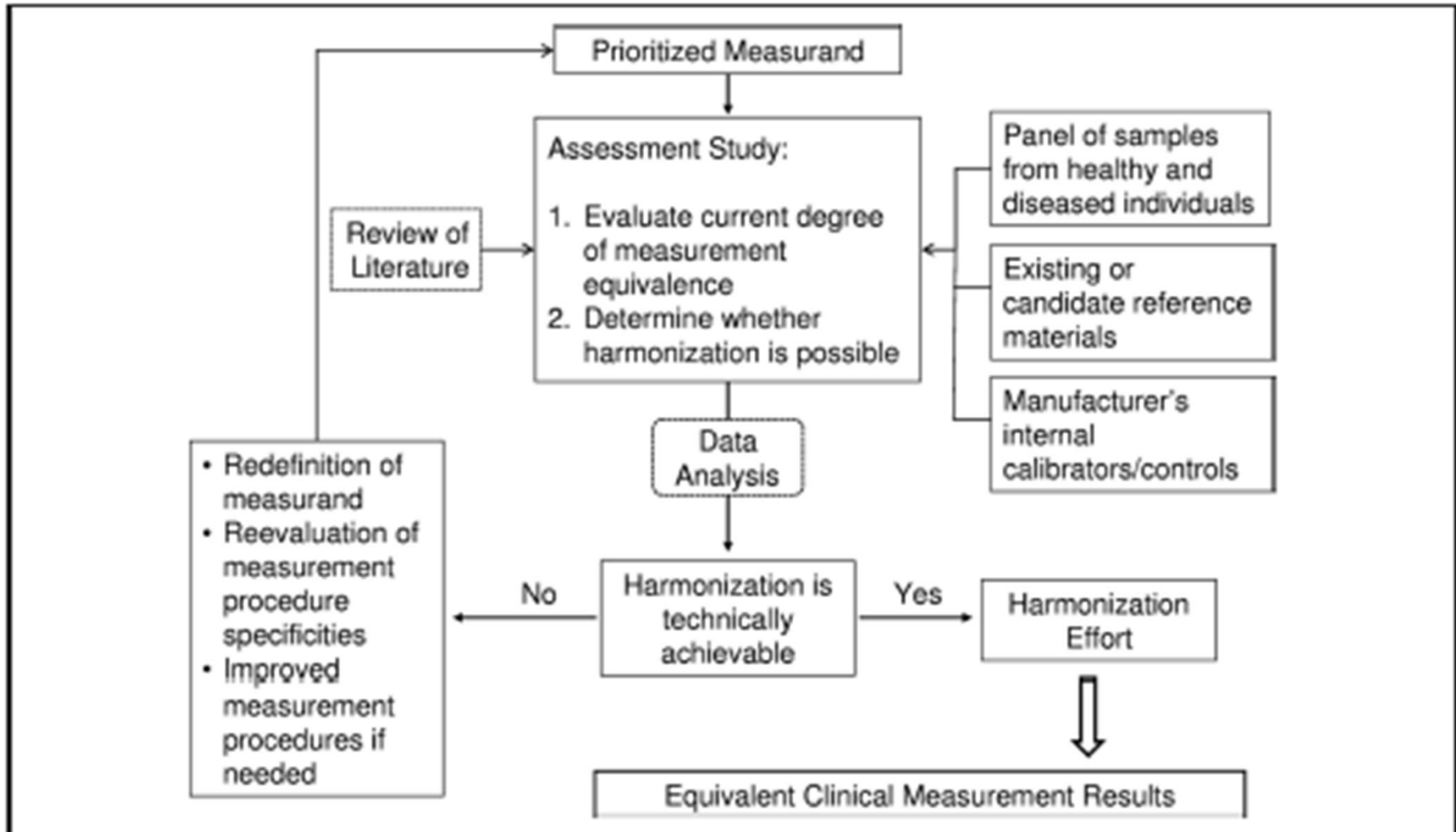


Figure 1. Parameters to be determined when considering harmonization.

The Need to Harmonize Clinical Laboratory  
Test Results July 2015  
A White Paper of the American Association for  
Clinical Chemistry





**Fig. 3. General process for assessing and achieving harmonization (equivalency) of clinical laboratory measurement results.**

# CASOS QUE DEMOSTRARON EL VALOR DE LA TRAZABILIDAD EN ANÁLISIS CLÍNICOS

- ▶ Colesterol
- ▶ La estandarización se logró hace más de 20 años
- ▶ La variabilidad entre métodos es  $< 5 \%$ , la estandarización global es una realidad
- ▶ Facilitó el uso óptimo de cistatinas
- ▶ En ProgBA, el  $60 \%$  de los laboratorios presentó  $CV \% < 5.0$



# CASOS QUE DEMOSTRARON EL VALOR DE LA TRAZABILIDAD EN ANÁLISIS CLÍNICOS

## • HbA1c

- La variabilidad es  $< 5\%$  en EQAS
- El método de referencia de IFCC fue introducido 2004
- En ProgBA, el  $60\%$  CV  $< 5$

REACTIVO	Nº LABS	% LABS con CV% $< 3,75$
ABBOTT ARCHITECT	9/17	38,1%
BIORAD VARIAN	6/14	85,0%
SIEMENS DIMENSION	4/10	42,8%
TINA-QUANT ROCHE	32/66	50,7%
WIENER	4/13	38,5%

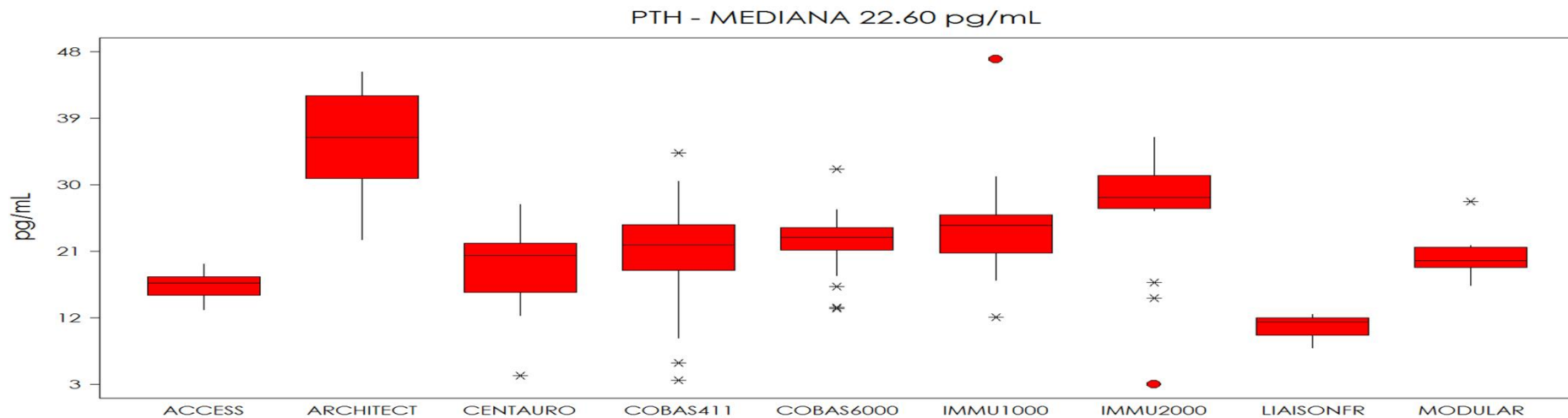
Total : 55 de 182 que cumplen con un CV% de 3.75%

Fuente ProgBA Informe Final Ronda XXX. Nov. 2016

# CASOS QUE MUESTRAN LA NECESIDAD DE LA TRAZABILIDAD EN ANÁLISIS CLÍNICOS


## ▶ PTH

- Diversidad molecular con T½ muy corto
- Los ensayos no son transferibles entre pacientes
- Se está trabajando para producir estándares y métodos de referencia



Fuente ProBA Informe Final Ronda XXX. Nov. 2016

# Qué son los materiales de referencia?

- Los materiales de referencia (RM) juegan un papel fundamental en química analítica y en los análisis clínicos.
  - Dado que la mayor parte de la instrumentación analítica es comparativa, se requiere utilizar una muestra de composición conocida, RM, para una calibración exacta.
  - Los materiales de referencia se producen bajo condiciones controladas de manufactura, y los valores son asignados basados en la adecuación para su propósito.
- 

# Usos de los materiales de referencia

- Calibración de valores indicados por un sistema de medición o de otro material de referencia.
- Validación o control de veracidad de valores medidos en un laboratorio dado, o en un grupo de laboratorios.
- Evaluación del desempeño de un procedimiento de medición nuevo.



# Tipos de RM

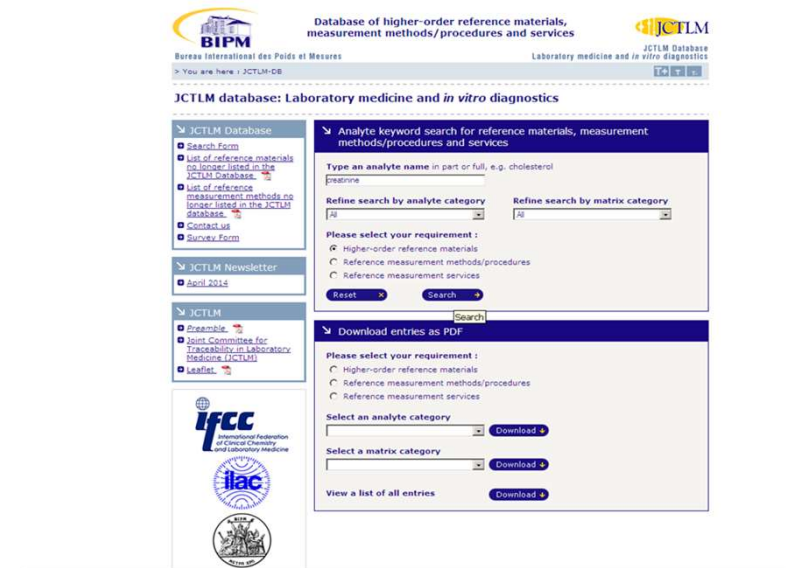
Material	Uso
Estándar de Referencia Primario	Estándar certificado de orden metrológico superior. Un calibrador de pureza certificada trazable a la unidad SI con incertidumbre asociada
Material de Referencia Primario	Material usado para verificación de un método de referencia primario, trazable al estándar de referencia primario. Este material puede usarse también para verificación de un método de rutina si se demuestra que es conmutable .
Material de Referencia Secundario	Material usado para verificación de un método de referencia secundario, trazaable al estándar de referencia primario. Este material puede usarse también para verificación de un método de rutina si se demuestra que es conmutable .

Es importante confirmar la certificación de cada material de referencia certificado para asegurar que es adecuado a su propósito en el método de elección

# Fuentes de Materiales de Referencia Certificados y Métodos de Referencia

- JCTLM website hosted by BIPM (<http://www.bipm.org/jctlm/>)

- Reference Materials
- Reference Measurement Methods
- Reference Measurement Services



The screenshot displays the JCTLM website interface. At the top, it features the BIPM logo and the text "Database of higher-order reference materials, measurement methods/procedures and services". Below this, there is a navigation bar with "You are here: JCTLM-DB". The main content area is titled "JCTLM database: Laboratory medicine and *in vitro* diagnostics". On the left, there is a sidebar with a "JCTLM Database" section containing links for "Search Form", "List of reference materials no longer listed in the JCTLM Database", "List of reference measurement methods no longer listed in the JCTLM database", "Contact Us", and "Survey Form". Below this is a "JCTLM Newsletter" section for "April 2014" and a "JCTLM" section with links for "Homepage", "Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)", and "Leads". At the bottom left, there are logos for IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) and ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation). The main content area on the right has a search form titled "Analyte keyword search for reference materials, measurement methods/procedures and services". It includes a text input field for "Type an analyte name in part or full, e.g. cholesterol", a "Reset" button, and a "Search" button. Below the search form, there are two sections for downloading entries as PDF. The first section, "Download entries as PDF", has radio buttons for "Higher-order reference materials", "Reference measurement methods/procedures", and "Reference measurement services". The second section, "Download entries as PDF", has dropdown menus for "Select an analyte category" and "Select a matrix category", each with a "Download" button. At the bottom, there is a "View a list of all entries" link with a "Download" button.



# Proveedores de Materiales de Referencia



**Reference  
Material  
Producers**



**LGC  
Standards**

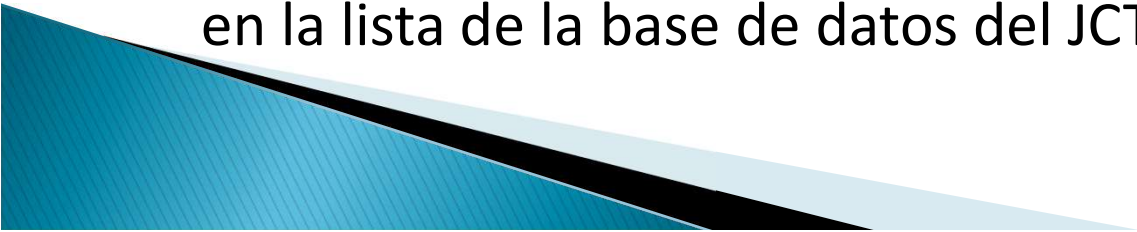
**Producer  
and  
distributor**



**SIGMA-ALDRICH**

**Material  
distributors from  
NIST, ERM,  
NMIJ etc.**

# Requisitos de los RM

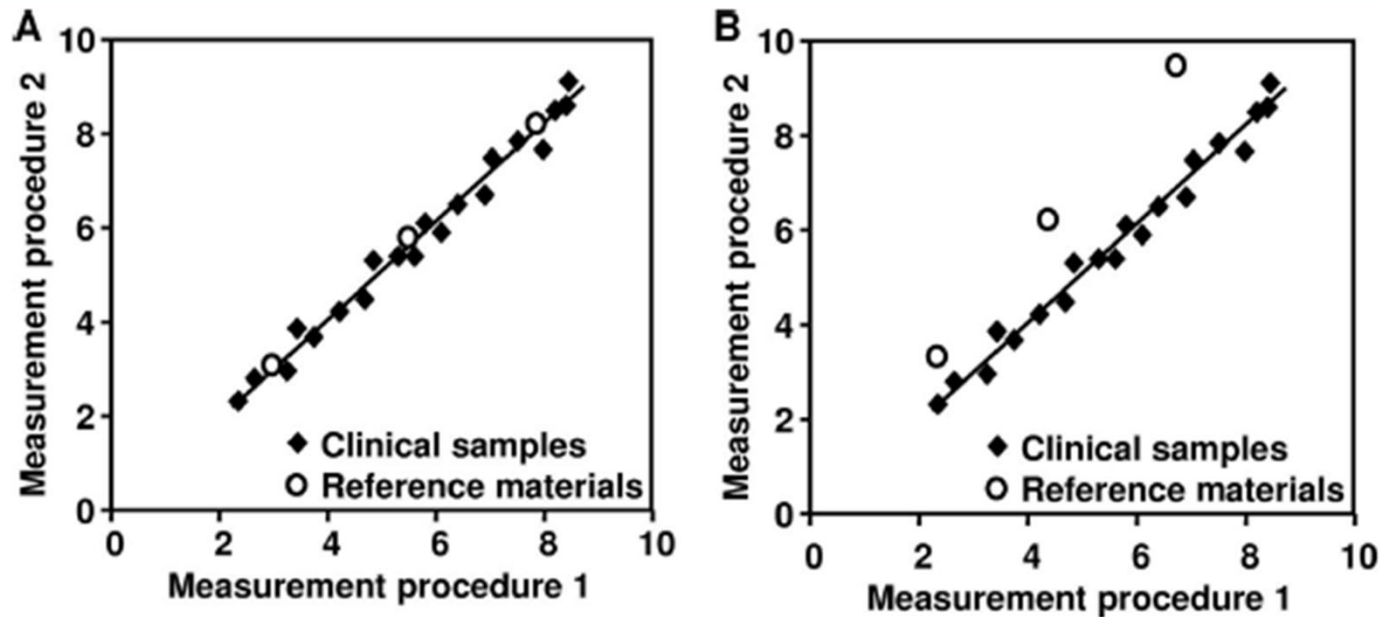
- Mensurando claramente definido
  - Disponible fácilmente
  - Pureza conocida con incertidumbre asociada (para estándares de referencia primarios)
  - Un resultado de medición establecido, trazabilidad demostrada con incertidumbre asociada (RM certificados o CRM)
  - Estabilidad bajo condiciones de almacenamiento definidas
  - Homogeneo
  - Commutable
  - Certificado detallado señalando restricciones de uso, y métodos de referencia apropiados.
  - Cumplir los requisitos de ISO 15194 (requerido para ingresar en la lista de la base de datos del JCTLM)
- 

- ▶ Para que sean útiles en la práctica clínica, los materiales de referencia deben comportarse de la misma manera que el analito en la muestra clínica cuando se utilizan en procedimientos de medida. Esta propiedad es la conmutabilidad.



- ▶ Existirá una relación lineal entre los resultados obtenidos en las muestras y los materiales de referencia conmutables; los no conmutables van a presentar una relación diferente en dos procedimientos de medida invalidando la cadena de trazabilidad y podrían llevar a una clasificación incorrecta del paciente.
- ▶ La conmutabilidad no sólo se aplica a los materiales de referencia. Las muestras del control de calidad externo (EQA) también necesitan comportarse en los procedimientos de medida como si fueran muestras clínicas de pacientes.





**Fig. 1.** Concept of commutability of results for reference materials with results for a panel of individual clinical samples.

(A), results for commutable reference materials that have the same numeric relationship between 2 measurement procedures as observed for a panel of patient samples. (B), results for noncommutable reference materials that have a different numeric relationship between 2 measurement procedures than observed for the patient samples.

- ▶ Si no es así, la habilidad de comparar el comportamiento de diferentes métodos de rutina para el mismo mensurando es imposible.
- ▶ El proveedor de ensayos de aptitud, como parte interesada en implementar la trazabilidad en medicina de laboratorio, debe asegurar la conmutabilidad de las muestras distribuidas para que la veracidad de los resultados de los laboratorios sea metrológicamente válida.



