



Better health through  
laboratory medicine.

## CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

### **Verificación de la calibración y linealidad: requisitos reglamentarios y su aplicación en las pruebas de coagulación**

**Ponente:** *Lauren Pearson, DO MPH*

**Adscripción:** *Profesora Asistente en la Universidad de Utah en el Departamento de Patología, Directora Médica Asistente de los Laboratorio Clínicos del Hospital Universitario de Utah*

DOI:



# Calibración

El proceso de establecer una correlación entre la señal de medición generada por un instrumento y la concentración real del analito en la muestra.

## Verificación de la calibración

- El proceso de “evaluar los materiales de una concentración conocida de la misma manera que las muestras de pacientes para garantizar que el sistema de prueba mide con precisión las muestras en todo el rango reportable”.

42 CFR 493.2



# Linealidad

Se refiere a la relación entre el resultado analítico final de una medición y la concentración del analito que se mide.

- La concentración de un analito comparado a la señal de medición no siempre es lineal
- No designado por separado por CLIA\*

Killeen AA, Long T, Souers R et al. Verifying Performance Characteristics of Quantitative Analytical Systems. Arch Pathol Lab Med 2014;138:1173-1181.



# Rango de medición analítica (RMA)

El "rango de concentraciones de un analito que un método puede medir directamente sin ninguna dilución, concentración u otro tratamiento previo".

Lista de verificación de química y toxicología, CAP\*

## Validación RMA

- Proceso utilizado para verificar la relación lineal entre los resultados analíticos de un método y la concentración de un analito en todo el rango de medición.

42 CFR 493.2



# Requisitos reglamentarios

CLIA requiere la verificación de la calibración.

Los laboratorios que realizan pruebas cuantitativas de coagulación deben verificar:

- Calibración
- Validación del RMA (linealidad)
- Siempre que lo requiera el fabricante del método

Al menos cada 6 meses.

# Cómo cumplir los requisitos mínimos

## Experimento de linealidad

- Analizar 3 muestras por duplicado
- Las muestras deben abarcar el RMA
- Incluya un valor mínimo, un valor de punto medio y un valor máximo cerca del límite superior
- Sec. 493.1255 (b) (2)

La fuente de los materiales y los criterios de aceptabilidad son determinados por el director del laboratorio.

- Muestras de pacientes
- Kits comerciales
- Materiales de referencia estándar
- Calibradores

## Nota:

La recalibración de una prueba con frecuencia mayor a cada 6 meses cumple con los requisitos de verificación de calibración, si la calibración incluye muestras con valores bajos, medios y altos cercanos al rango de medición analítica (RMA).

# ¿Por qué es importante?

Requerido por CLIA.

Si la calibración cambia, los valores de los resultados de la prueba del paciente cambiarán.

Puede detectar problemas antes que los controles de calidad QC o PT.

- Si el rango lineal no cubre el rango de medición analítica (RMA), puede haber un problema con los reactivos, la manipulación de muestras o el analizador.
- Ajustes al rango reportable para reflejar el rango lineal.



# ¿Por qué es relevante para las pruebas de coagulación?

Las pruebas de coagulación han evolucionado.

- En el pasado, principalmente pruebas basadas en coágulos
- Algunas pruebas y métodos ahora miden la concentración de un analito

Los requisitos se aplican a los métodos que están calibrados y miden directamente la concentración o actividad de un analito.

- Métodos de evaluación de impacto ambiental (EIA)
- Inmunoturbidimétrico
- Métodos cromogénicos

[http://www.captodayonline.com/Archives/1112/1112g\\_lap.html](http://www.captodayonline.com/Archives/1112/1112g_lap.html)



# Ejemplos de pruebas aplicables

Métodos de EIA o inmunoturbidimétricos para:

- Factores de coagulación
- Antígenos de proteína C y S
- antígeno del factor von Willebrand
- Dímero D cuantitativo

Métodos cromogénicos para:

- Actividad antitrombina
- Actividad de la proteína C
- Heparinas



# Ejemplos de pruebas exentas

Pruebas coagulométricas

Pruebas de función plaquetaria



# Ejemplo de analito

## Dímero D cuantitativo

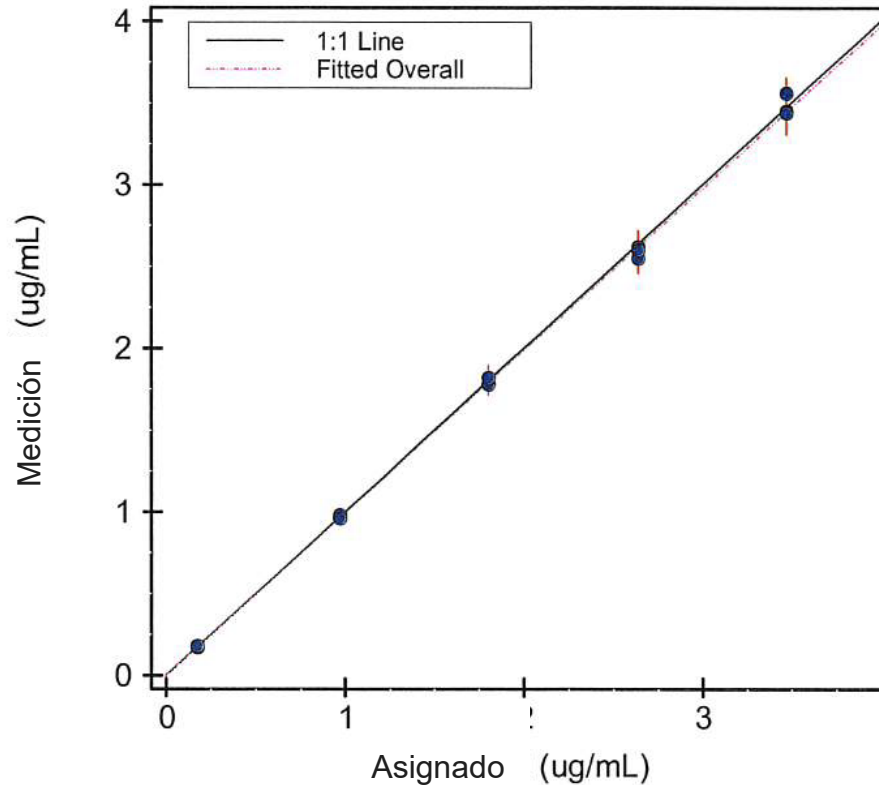
- RMA 0.27-4.0  $\mu\text{g/mL}$  FEU
- 5 muestras que abarcan el rango de medición analítica (RMA) medidas por triplicado
- Pendiente e intersección calculadas



Muestra	Valor esperado	Media observada
DDI-01	0.1771	0.177
DDI-02	0.973	0.973
DDI-03	1.807	1.807
DDI-04	2.641	2.590
DDI-05	3.475	3.483



# Gráfica de dispersión del dímero D



Pendiente 0.992  
Intersección -0.001



# Solución de problemas

Contenido adaptado del Resumen del participante de verificación de calibración/linealidad del Colegio Americano de Patólogos (CAP)



# No linealidad

Considere las fuentes de error:

- Manipulación de muestras
- Fase analítica de prueba
- Errores administrativos





# Problemas con muestras altas o bajas

## Posibles manifestaciones

- Valor observado diferente al esperado
- Las muestras no desafían adecuadamente el RMA superior o inferior

## Cómo investigar

- Evaluar los problemas de recuperación cercanos a los límites de la resistencia a los antimicrobianos
- Revisar los protocolos de dilución
- Evaluar la manipulación de las muestras y su posible degradación.
- ¿Las muestras estaban dentro del RMA para el instrumento?
- Puede ser necesario agregar muestras para desafiar adecuadamente los límites.



# Sesgo

## Evidencia de sesgo

- La pendiente no es igual a 1
- La intersección es distinta a cero
- Diferencia porcentual distinta a cero en una gráfica de sesgo (no se muestra)

## Cómo investigar

- ¿Necesita mantenimiento del instrumento?
- Revise los resultados del control de calidad para verificar su aceptabilidad
- Revise la calibración reciente en busca de errores o la necesidad de recalibración
- Revisar la manipulación de reactivos
- Comparaciones de reactivo lote a lote
- Confirmar que se siguieron los procedimientos escritos
- Considere los problemas de mezcla o reconstitución de la muestra o el almacenamiento inadecuado.



# Imprecisión

## Posibles manifestaciones

- La diferencia considerable entre réplicas de una sola muestra
- La desviación estándar excede el error aleatorio permitido

## Cómo investigar.

- Excluir errores administrativos en el registro de resultados
- Revise la manipulación de las muestras (reconstitución, almacenamiento, mezcla, etc.)
- Revisar los datos de control de calidad
- Realice un estudio de precisión simple



# Referencias

1. Centers for Medicare & Medicaid Services, Department of Health and Human Services. Medicare, Medicaid, and CLIA programs; laboratory requirements relating to quality systems and certain personnel qualifications; final rule [published correction appears in Fed Regist 2003;68(163):50722–50725]. Fed Regist. 2003; 68(16):3707–3714. Codified at 42 CFR §493.2.
2. Killeen AA, Long T, Souers R et al. Verifying Performance Characteristics of Quantitative Analytical Systems. Arch Pathol Lab Med 2014;138:1173-1181.
3. Centers for Medicare & Medicaid Services, Department of Health and Human Services. Medicare, Medicaid, and CLIA programs; laboratory requirements relating to quality systems and certain personnel qualifications; final rule [published correction appears in Fed Regist 2003;68(163):50722–50725]. Fed Regist. 2003; 68(16):3707–3714. Codified at 42 CFR §493.1255.
4. College of American Pathologists, Commission on Laboratory Accreditation. Chemistry and Toxicology Checklist. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2012.
5. Ford, A. As coag tests evolve, so do checklist requirements.  
[http://www.captodayonline.com/Archives/1112/1112g\\_lap.html](http://www.captodayonline.com/Archives/1112/1112g_lap.html) Accessed May 18, 2018.
6. College of American Pathologists Calibration Verification/Linearity Participant Summary.



## Declaraciones/Posibles Conflictos de Interés

*Previa presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de declaraciones de Clinical Chemistry. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:*

- **Empleo o Liderazgo:**

Director de Laboratorio, University de Utah y Laboratorios ARUP

- **Consultor o rol consultivo:** Ninguno declarado
- **Propiedad de acciones:** Ninguno declarado
- **Honorarios:** Ninguno declarado
- **Financiamiento para la investigación:** Sysmex
- **Testimonio de expertos:** Ninguno declarado
- **Patentes:** Ninguno declarado



Agradecemos su participación en esta Cápsula  
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical  
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y  
más información del Trainee Council en:

[www.traineecouncil.org](http://www.traineecouncil.org)

Descargue la app gratuita de *Clinical Chemistry*  
en iTunes para obtener contenido adicional

Síguenos en:

