

La normalización en ciencias de laboratorio clínico

Xavier Fuentes Arderiu
Consultoría en Ciencias de Laboratorio Clínico
Barcelona

Índice

Abreviaturas

0 Preámbulo

1 La normalización

2 Los antecedentes y la evolución histórica de la normalización

3 Las organizaciones normalizadoras

4 La normalización en ciencias de laboratorio clínico

4.1 La normalización global (según el alcance): la acreditación

4.2 La normalización de la petición

4.3 La normalización de la preparación del paciente

4.4 La normalización de la obtención, preparación, transporte y almacenamiento de las muestras clínicas

4.5 La normalización de la inspección de las muestras clínicas

4.6 La normalización de los sistemas y procedimientos de determinación y de su control

4.7 La normalización del control de las transcripciones

4.8 La normalización de la descripción de las propiedades biológicas

4.9 La normalización de la expresión de los resultados (valores) de las determinaciones (mediciones e identificaciones)

4.10 La normalización de las unidades de medida

4.11 La normalización de las actividades semiológicas

4.12 La normalización del orden de aparición de las propiedades biológicas

4.13 La normalización de la producción o adopción de límites de referencia

4.14 La normalización en el estudio de la capacidad discriminante

4.15 La normalización de la subcontratación

5 Epílogo: la armonización

Abreviaturas

AACC	Asociación Americana de Química Clínica
ACCLC	Asociación Catalana de Ciencias de Laboratorio Clínico
AENOR	Asociación Española de Normalización y Certificación
AEFA	Asociación Española de Farmacéuticos Analistas
BIPM	Oficina Internacional de Pesas y medidas
CEN	Comité Europeo de Normalización
CGPM	Conferencia General de Pesos y Medidas
CISMEL	Comité Italiano para la Normalización de los Métodos Hematológicos y de Laboratorio
CLSI	Instituto [internacional] de Normas Clínicas y de Laboratorio
COLABIOCLI	Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica
DIN	Instituto Alemán de Normalización
EFLM	Federación Europea de Ciencias de Laboratorio Clínico
ej.	Ejemplo(s)
EN	Norma europea [del CEN]
ENAC	Entidad Nacional [española] de Acreditación
HUGO	Organización sobre el Genoma Humano
IDIV	Industria del diagnóstico <i>in vitro</i>
IEC	Comisión Electrotécnica Internacional
IFCC	Federación Internacional de Química Clínica y Ciencias de Laboratorio Clínico
ISLH	Sociedad Internacional de Hematología de Laboratorio
ISO	Organización Internacional de Normalización
IUBMB	Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular 1955
IUIS	Unión Internacional de Sociedades de Inmunología
IUMS	Unión Internacional de Sociedades de Microbiología
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
OMS	Organización Mundial de la Salud
SEQC	Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
SI	Sistema Internacional de Unidades
SIBioC	Sociedad Italiana de Bioquímica y Biología Molecular Clínica
SIMeL	Sociedad Italiana de Medicina de Laboratorio
UNE	Norma española [de AENOR]

0 Preámbulo

Está claro que los humanos tenemos una tendencia natural a hacer las cosas cada cual a su manera. Tendencia que la tradición española refleja en los refranes «cada maestrillo tiene su librillo» y «cada loco con su tema».

Sin embargo, en algunos aspectos de las relaciones humanas el entendimiento ha buscado diferentes sistemas para contrarrestar esa tendencia natural en beneficio de la sociedad. Uno de estos sistemas es la normalización.

Todo el mundo tiene una idea intuitiva, más o menos concreta, sobre qué es normalizar; esta idea usualmente la asociamos con la de unificar o poner orden. También todo el mundo conoce sus ventajas: a todos nos gusta ir a comprar un CD o un DVD sin preocuparnos de la velocidad a la que tienen que girar, o conectar cualquier electrodoméstico a la electricidad sin preocuparnos de cuál es el voltaje requerido, por ejemplo. Y todos hemos sufrido en algún momento los inconvenientes de la carencia de normalización, como sucede al ir de viaje al extranjero y descubrir que la clavija de nuestro cargador no liga con el enchufe del hotel.

1 La normalización

Según la ISO, la normalización es la «actividad encaminada a establecer, respecto a problemas presentes o potenciales, disposiciones para un uso común y repetido, con objeto de alcanzar un grado óptimo de orden en un contexto dado». Desde el punto de vista de las organizaciones dedicadas a la normalización, esta actividad consiste en el proceso de elaborar, emitir y establecer normas.

El proceso de normalización se inicia con el establecimiento de un acuerdo, obtenido por consenso, entre fabricantes, proveedores de servicios, usuarios y Administración, sobre las características que debe tener un producto o un servicio. Este acuerdo queda plasmado en un documento denominado norma, que es un tipo de documento normativo. Aunque hay otros medios de conseguir una normalización mediante otros documentos normativos.

Está claro que la pieza clave de la normalización es la norma. Las normas, entendidas como preceptos a seguir, son familiares a la gente a través de la religión y del derecho, puesto que toda sociedad ha desarrollado mediante la religión convenciones éticas de comportamiento, e incluso de pensamiento, y toda sociedad civilizada ha desarrollado un sistema legal basado en unos documentos normativos de obligado cumplimiento: leyes, decretos, órdenes, etc.

Según la ISO, una norma es un «documento establecido por consenso y aprobado por un organismo reconocido, que establece, para uso común y repetido, reglas, directrices o características para ciertas actividades o para sus resultados, con el fin de conseguir un grado óptimo de orden en un contexto dado». La misma ISO define consenso como un «acuerdo general caracterizado por la ausencia de una oposición firme a asuntos esenciales por cualquier parte importante de los intereses afectados y por un proceso que involucra tomar en cuenta los puntos de vista de todas las partes interesadas y conciliar de cualquier posición divergente»; sin olvidar que el consenso no significa, necesariamente, la unanimidad.

El concepto de norma se halla ubicado dentro de un concepto superior, el de documento normativo, que ISO define como un «documento que proporciona reglas, directrices o características para actividades o sus resultados» (ej., documentos legales, recomendaciones, guías, directrices, protocolos, y también las normas).

Del mismo modo que los documentos normativos legales se basan en la reflexión política, sociológica y filosófica sobre el ser humano y su entorno, el resto de documentos normativos se tienen que basar en la reflexión científica y epistemológica sobre aquello que se quiere normalizar.

Dependiendo de la complejidad de lo que se debe normalizar, puede haber bastante con el uso del sentido común para hacer un documento normativo. Otras veces, se tienen que hacer profundas reflexiones sobre el sujeto del documento normativo e, incluso, hay que hacer una revisión sistemática de la actividad objeto de normalización. En general, para hacer un documento normativo hay que tener un marco teórico, un cuerpo de doctrina que englobe de forma coherente todos los conceptos relacionados con la actividad en cuestión, y una terminología que los identifique y describa sin ninguna ambigüedad. Cuando se dispone de una teoría coherente es cuando se pueden reconocer con profundidad las estructuras internas de una actividad para después poderla normalizar.

Los documentos normativos son una fuente de información, accesible a todo el mundo (aunque las normas no son gratuitas), sobre la tecnología más avanzada y promueven el uso de dicha tecnología en todos los países.

La consecuencia inmediata de la normalización es la creación de orden dentro del mundo científico-tecnológico e industrial. Este orden se traduce en un aumento de la calidad de los productos, que incluyen los servicios, y en una disminución de su variabilidad, hecho que facilita su intercambio, tanto a escala nacional

como internacional. Además, la normalización hace posible varias actividades protectoras, tales como la seguridad industrial, la protección medioambiental o la protección del consumidor.

En el terreno de la investigación y del desarrollo, el uso de productos y procesos normalizados acelera la introducción de los descubrimientos científicos y tecnológicos, reduciendo los costes. En general, las empresas quieren disponer de normas internacionales para sus productos ya que, desde el punto de vista económico y cualitativo, la normalización es fundamental.

Normalizar se puede considerar igual a hacer bien las cosas gracias al seguimiento de documentos normativos. Una de las posibles maneras de adherirse a los documentos normativos cuando su objeto o campo de aplicación es el mismo (o muy parecido) es adoptar la siguiente jerarquía documental:

- Documentos legales locales (ej., ley, decreto, orden, etc.).
- Normas internacionales (ej., norma ISO)
- Normas regionales (ej., norma EN)
- Normas nacionales o territoriales (ej., norma UNE)
- Documentos normativos (excluidos los legales y las normas) internacionales (ej., recomendaciones de IFCC-IUPAC, recomendaciones de IUBMB-IUPAC, directrices del CLSI, protocolos de la OMS)
- Documentos normativos (excluidos los legales y las normas) regionales (ej., recomendaciones, guías, directrices, protocolos)
- Documentos normativos (excluidos los legales y las normas) nacionales o territoriales (ej., recomendación de la SEQC, recomendaciones de AEFA, guías de la ACCLC)
- Propuestas no institucionales (ej., recomendaciones particulares)

Por lo que respecta a los documentos normativos nacionales o territoriales, en nuestro caso, el Reino de España, cuando hay coincidencia temática tienen prioridad los documentos normativos de alcance estatal sobre los autonómicos, a no ser que haya argumentos científicos para hacer lo contrario.

Resumiendo, en general se puede afirmar que hay que normalizar todos aquellos procesos y productos que al ser normalizados se abaratan o aumenta su calidad, además de los sistemas de comunicación en los que la normalización es esencial para conseguir su finalidad. Sin embargo, hay que recordar que la normalización está dedicada sólo a los procesos y productos relacionados con la ciencia o la tecnología. El mundo del arte es otra cosa, en la que la diversidad es imprescindible. En los ámbitos filosóficos y políticos tampoco existe normalización, pero tal vez sería bueno que existiese.

2 Los antecedentes y la evolución histórica de la normalización

Hoy se habla más de normalización de lo que se hacía hace unos años, pero la normalización no es un invento reciente. He aquí varios ejemplos de su antigüedad y de la antigüedad de las organizaciones normalizadoras internacionales relacionadas con las ciencias de laboratorio clínico:

- Dos siglos y medio antes de Cristo, en Egipto, la medida de los ladrillos estaba normalizada.
- En el Imperio Romano se establecieron especificaciones sobre las longitudes y los pesos de las cañerías para la conducción de agua.
- El año 1234 Jaume I estableció la «medianera de Monells», un medidor de grano vaciado en piedra calcárea, como patrón para la medida de cereales en el obispado de Girona.
- En el siglo XVI se consolidó en Europa la notación musical actual.
- Alrededor del año 1850 se introdujo el llamado Sistema Didot para normalizar internacionalmente los caracteres tipográficos.
- En el año 1875 se creó la BIPM.
- En el año 1892 tuvo lugar el primer intento internacional de normalizar la nomenclatura en química orgánica con la llamada Nomenclatura de Ginebra.
- En el año 1906 se creó la IEC.
- En el año 1919 se creó la IUPAC.
- Durante el período 1926–1942 existió la Federación Internacional de las Asociaciones Nacionales de Normalización, que en 1947 se convirtió en la ISO.
- En el año 1927 se creó la IUMS.
- En el año 1948 se creó la OMS.

- En el año 1955 se crearon la IFCC y la IUBMB.
- El año 1960 la CGMP adoptó el SI para todas las áreas de la ciencia y la tecnología.
- En el año 1963 se creó el ICSH.
- En el año 1969 se creó la IUIS.
- En el año 1988 se creó la HUGO.
- En el año 1992 se creó la ISLH.

Los ejemplos de normalización que se iniciaron en el siglo pasado son tan numerosos que no vale la pena mencionar ninguno; pensando aparecen un tras otro.

3 Las organizaciones normalizadoras

Con la llegada de la era industrial la normalización va adquiriendo más y más importancia dentro del mundo de la industria y del comercio. Este hecho da lugar a la progresiva aparición de organizaciones dedicadas a la normalización. Así, en 1917 se creó en Alemania el Comité de Normas para la Ingeniería Mecánica General (Normalienausschuß für den allgemeinen Maschinenbau), que hace años se transformó en el prestigioso DIN. Esta organización en 1922 ya publicó una norma sobre las medidas de las hojas de papel. (¿Quién no conoce actualmente las hojas de tamaño DIN A4?).

El año 1947 se constituyó la máxima autoridad normalizadora mundial: la Organización Internacional de Normalización, denominada ISO por sus siglas en inglés, con el objetivo de facilitar la coordinación y la unificación de las normas Internacionales, y como consecuencia del progreso de los proyectos europeos comunes, en 1961 se creó el Comité Europeo de Normalización, también denominado CEN, con el propósito de fomentar la implantación de las normas ISO en Europa, hacer normas específicamente europeas cuando fuera conveniente y armonizar las normas ya existentes en los países europeos.

En España se publicó el Real decreto 1614/1985, de 1 de agosto de 1985 para ordenar las actividades de normalización y certificación, y poco después se publicó la Orden de 26 de febrero de 1986, del Ministerio de Industria y Energía mediante la cual se designó a la AENOR, como la entidad reconocida para desarrollar tareas de normalización y certificación.

En cuanto a las organizaciones científicas que elaboran documentos normativos relacionados con las ciencias de laboratorio clínico, destacan las que se mencionarán en el apartado que viene a continuación.

4 La normalización en ciencias de laboratorio clínico

La normalización en ciencias de laboratorio clínico se basa en la aplicación de normas y de otros documentos normativos elaborados por organizaciones científicas con incidencia en el sector sanitario.

La finalidad principal de las ciencias de laboratorio clínico es la ayuda al diagnóstico de las enfermedades, su seguimiento y monitorización farmacoterapéutica y, eventualmente, el estudio de los procesos fisiopatológicos y otros estados fisiológicos particulares de interés sanitario (ej., embarazo) o antropológico (ej., evolución poblacional), todo ello mediante determinaciones (mediciones o identificaciones) químico-biológicas *in vitro*. Estas determinaciones, según su naturaleza y complejidad se han de hacer en un laboratorio clínico, bajo la dirección de un especialista en alguna de las ramas de las ciencias de laboratorio clínico o, en algunos casos, cerca del paciente, hechas por personal sanitario capacitado, pero no especializado o, incluso en otros pocos casos, las pueden realizar los propios pacientes en su domicilio particular. En cualquiera de estos casos, la elaboración de los productos necesarios para llevar a cabo estas actividades la realiza mayoritariamente la IDIV.

Cada una de las ciencias de laboratorio clínico son, según reza el Real decreto español 639/2014, especialidades pluridisciplinarias de las ciencias de la salud pertenecientes al tronco de Laboratorio y Diagnóstico Clínico.

Existen profesiones o actividades científico-tecnológicas muy normalizadas, como es el caso de la arquitectura (pese a su componente artístico), mientras que otros lo están menos, como es el caso de la medicina. En las ciencias de laboratorio clínico, como sucede en la mayoría de las ramas de las ciencias de la salud —justo es decir que la industria farmacéutica es una loable excepción— la normalización no está, todavía, muy arraigada.

No obstante, la ISO creó el comité técnico 212 el y el CEN creó el comité técnico 140, ambos dedicados al diagnóstico *in vitro*, y han publicado diversos —aun pocos— documentos normativos que traten específicamente del laboratorio clínico, y no de la IDIV. Aunque esto no es de extrañar, ya que, en general, las normas las promueve la industria y la industria relacionada con el laboratorio clínico no está muy interesada en

promover normas destinadas a los laboratorios; las empresas quieren normas para fabricar reactivos e instrumentos.

Pero, afortunadamente, con el paso del tiempo se han publicado documentos normativos preparados por organizaciones científicas relacionadas directamente con las ciencias de laboratorio clínico, de entre las que, a escala internacional o regional, destacan las siguientes:

- Consejo Internacional para la Normalización en Hematología
- Federación Internacional de Química Clínica y Ciencias de Laboratorio Clínico
- Federación Europea de Ciencias de Laboratorio Clínico
- Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio
- Organización sobre el Genoma Humano
- Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas
- Sociedad Internacional de Hematología de Laboratorio
- Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular
- Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
- Unión Internacional de Sociedades de Inmunología
- Unión Internacional de Sociedades de Microbiología

y a una escala nacional o territorial, entre otras, destacan las que siguen:

- Asociación Española de Biopatología Médica
- Asociación Española de Farmacéuticos Analistas
- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínicas
- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
- Asociación Catalana de Ciencias de Laboratorio Clínico
- Asociación Valenciana de Especialistas en Análisis Clínicos
- Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos

No obstante, pese al trabajo de las organizaciones citadas, se puede afirmar que, en general, los laboratorios clínicos están poco normalizados: entre ellos existen importantes diferencias en la forma de hacer y en la forma de decir. Este hecho es sorprendente tanto desde el punto de vista científico como desde el punto de vista empresarial, ya que el laboratorio clínico es una empresa sanitaria, pública o privada, que provee a la sociedad de cierto tipo de productos sanitarios —los informes de laboratorio clínico— y como toda empresa tiene que ser rentable y garantizar la calidad de sus productos. Por lo tanto, los beneficios que la normalización proporciona a cualquier empresa, tan claramente proclamados por las organizaciones normalizadoras, tienen que ser aplicables al laboratorio clínico.

Pero, si esto es así, ¿porque la mayoría de los profesionales de las ciencias de laboratorio clínico no han normalizado sus laboratorios ni han promovido la normalización? Probablemente, la respuesta pueda encontrarse en el poco convencimiento de estos profesionales en que la normalización les aporte beneficios claros e inmediatos, por contraposición al trabajo que esta comporta. Y también probablemente, pueda encontrarse en la «libertad de cátedra» que sienten algunos profesionales, sobre todo los que arrastran un exceso de espíritu de «profesional liberal», especialmente tradicional en ámbitos farmacéuticos y médicos.

En cualquier caso, y con independencia de las causas, la falta de normalización dificulta, como mínimo, la correcta interpretación de los datos suministrados por el laboratorio clínico, con las lógicas consecuencias indeseables, tanto sanitarias como económicas.

En las próximas líneas trataré de hacer patente la necesidad de normalizar varios aspectos de las ciencias de laboratorio clínico para que su producto final, el informe de laboratorio clínico, pueda ser aprovechado óptimamente en beneficio del paciente.

Quién ejerce las ciencias de laboratorio clínico tiene que obtener y suministrar información sobre ciertos aspectos de los pacientes, y la información biológico-clínica más elemental es el valor de una propiedad biológica. De esta información elemental se derivan hipótesis o conclusiones sobre el estado de salud de los pacientes. En definitiva, las ciencias de laboratorio clínico son un puente entre la biología humana y la medicina.

Según una encuesta entre facultativos especialistas del laboratorio clínico (principalmente analistas clínicos) realizada en Cataluña en el año 2002, las actividades del laboratorio clínico se distribuyen como sigue:

- actividades cualitológicas, 44 %
- actividades metrológicas *lato sensu*¹, 24 %
- actividades semiológicas, 24 %
- actividades de dirección y administración, 8 %

Según la frecuencia con que se realicen, estas actividades pueden desglosarse cualitativamente en cotidianas y esporádicas:

Actividades cualitológicas cotidianas:

- verificación y registro de las calibraciones;
- verificación y registro de los resultados de control interno de la calidad;
- corrección de las no conformidades cotidianas;
- revisión final de los resultados (control de la plausibilidad);
- trámites relacionados con la evaluación externa de la calidad.

Actividades cualitológicas esporádicas:

- revisión y actualización de la documentación;
- establecer los intervalos de control;
- corrección y prevención a partir de datos retrospectivos;
- auditoría del laboratorio;
- revisión del sistema cualitológico;
- realización de sesiones formativas sobre cualitología.

Actividades metrológicas lato sensu cotidianas:

- obtención de muestras clínicas;
- calibración, si procede, de los sistemas de medida;
- preparación de reactivos, medios de cultivo, etc.;
- realización de las determinaciones solicitadas.

Actividades metrológicas lato sensu esporádicas:

- establecimiento de requisitos para los sistemas de determinación;
- evaluación de la calidad y la practicabilidad de los sistemas de determinación;
- preparación de los documentos necesarios;
- asesoría sobre metrología *lato sensu*.

Actividades semiológicas cotidianas:

- asesoría sobre la interpretación de resultados;
- comunicación de los resultados alarmantes;
- proposición de determinaciones adicionales, si procede;
- adición de comentarios interpretativos en el informe de laboratorio clínico, si procede.

Actividades semiológicas esporádicas:

- establecimiento y revisar los límites de referencia;
- establecimiento de la significación de los cambios;
- establecimiento de valores discriminantes;
- establecimiento de protocolos de exploración *in vitro*;
- evaluación de las características semiológicas de las propiedades biológicas;
- evaluación de la repercusión de los resultados del laboratorio clínico en las decisiones clínicas;
- establecimiento, conjuntamente con los médicos solicitantes, de valores alarmantes;
- realización de seminarios docentes para los médicos solicitantes.

Actividades de dirección y administración cotidianas:

- adquisición de materiales;
- atención al personal del laboratorio clínico.

¹ En todo el presente texto, el término latino *lato sensu* se añade para indicar que se trata de una actividad relacionada con la metrología pero en un sentido, que por extensión, que incluye tanto las mediciones como las identificaciones (determinaciones, en general).

Actividades de dirección y administración esporádicas:

- confección del presupuesto anual;
- confección de la memoria anual.

Además de la actividad asistencial quien ejerce alguna de las disciplinas de las ciencias de laboratorio clínico, dependiendo del tipo de laboratorio, también realiza tareas docentes y e investigativas. La principal actividad docente de un laboratorio clínico es la formación de especialistas, aunque esto no está reñido con la docencia que eventualmente se ejerce a los técnicos de laboratorio, a los estudiantes de alguno de los grados universitarios relacionados o a los médicos clínicos. En cualquier caso la actividad docente siempre debería incluir el fomento de la normalización.

* * * * *

Por cierto, en los últimos años, dentro de mis actividades docentes de posgrado en el curso Diploma de Innovación Tecnológica y Gestión en el Laboratorio Clínico organizado por Roche Diagnostics y la Universidad Complutense de Madrid, he tenido la ocasión de hacer algunas encuestas, de respuesta anónima y voluntaria, sobre el conocimiento relacionado con los valores de referencia biológicos. Para los seis grupos encuestados la pregunta ha sido la misma:

«En general, cuando en un individuo sano se mide una propiedad biológica, ¿cuál es la probabilidad, expresada en porcentaje, de que el resultado obtenido esté fuera del intervalo de referencia biológico correspondiente?»

Se han encuestado 273 facultativos residentes de 3^{er} o 4^o año en periodo de formación en varios laboratorios clínicos de toda España. La mayoría de los facultativos residentes pertenecían a las especialidades Análisis clínicos y Bioquímica Clínica, y algunos (muy pocos) a las especialidades de Microbiología y Parasitología y de Hematología y Hemoterapia. Los resultados de estas encuestas fueron los siguientes: el 57 % de los encuestados dieron una respuesta correcta, mientras que un 43 % de los encuestados contestó incorrectamente.

Desde mi punto de vista estos resultados son muy preocupantes, teniendo en cuenta la sencillez de la pregunta. Aunque es un hecho que en la mayoría de laboratorios clínicos no se producen valores de referencia biológicos, los facultativos del laboratorio clínico tienen que estar en condiciones de asesorar a los médicos clínicos sobre el uso de los intervalos de referencia biológicos, incluidas sus limitaciones.

Aprovechando esta lección, me permito sugerir a los facultativos de los laboratorios clínicos que tengan facultativos residentes que no supongan que esos residentes ya aprenden todo el que tienen que aprender, si no que los guíen en su aprendizaje y que, de forma especial, los orienten en la adquisición de los conocimientos elementales sobre la interpretación de resultados que les es propia.

* * * * *

Volviendo a la normalización, ¿qué hay que normalizar en las ciencias de laboratorio clínico? No hay duda que hay que normalizar todo lo que se pueda, pero buscando un orden de prioridades, tal ve sería razonable preocuparse de las actividades relacionadas con los aspectos técnicos generales, como la petición, la preparación de los pacientes, las muestras clínicas, los sistemas y procedimientos de determinación y su control; la descripción de las propiedades biológicas y sus valores, el informe de laboratorio clínico y los límites de referencia, entre otros. No obstante, hay una manera de realizar una normalización global del laboratorio clínico relativamente sencilla. Esta normalización global consiste en el seguimiento de los requisitos de la norma ISO 15189.

4.1 La normalización global (según el alcance): la acreditación

Un laboratorio clínico, con independencia de que previamente tenga normalizados muchos de los procesos individuales de que trata este texto o no tenga normalizado ninguno, puede cumplir los requisitos de la norma ISO 15189 y así conseguir una normalización global, tanto en los aspectos organizativos como en los técnicos, en relación a un conjunto de propiedades biológicas (llamado *alcance*), preestablecido por el propio laboratorio. Si la ENAC reconoce que un laboratorio clínico satisface los requisitos de la norma ISO 15189 para un alcance concreto, considera que ese laboratorio está acreditado para ese alcance.

La primera mitad de los requisitos de la norma ISO 15189 están dedicados a la organización general del laboratorio clínico desde el punto de vista empresarial, prescindiendo de sus particularidades técnicas. Por esta razón el cumplimiento de la norma ISO 15189 conlleva la certificación según la norma ISO 9001.

La segunda mitad de los requisitos de la norma ISO 15189 da los requisitos técnico para la normalización global del laboratorio clínico, según el alcance preestablecido, pero no provee de procedimientos a seguir para la normalización de los procesos que se realizan en el laboratorio clínico. La normalización de cada proceso o actividad requiere la adhesión a un documento normativo específico sobre ese proceso o actividad. Un ejemplo de esto es el apartado sobre los intervalos de referencia biológicos, que dice cosas generales sobre ese asunto pero no dice como se han de obtener —de forma normalizada— esos intervalos.

Los primeros pasos que un laboratorio clínico debe dar si le interesa la normalización global conseguida con la acreditación según la norma ISO 15189 son: (I) consultar el web de ENAC (<http://www.enac.es>) y (II) conversar con algunos facultativos especialistas que trabajen en un laboratorio clínico que haya obtenido la acreditación para un alcance dado. La lista de laboratorios clínicos acreditados se halla en el web de ENAC mencionado.

4.2 La normalización de la petición

La petición es el documento (en papel o electrónico) mediante el cual los médicos clínicos solicitan al laboratorio clínico las determinaciones que creen necesarias. A lo largo del tiempo la petición se ha hecho de forma manual, escribiendo las determinaciones solicitadas en un papel en blanco o un papel impreso con casillas donde marcarlas, o se ha hecho de forma informatizada, ya sea mediante una “hoja grafitada” en la que el solicitante marca las determinaciones que se lee con un lápiz óptico o una lectora automática, o mediante un teclado de ordenador usado por el médico solicitante, que es la tendencia actual.

No obstante, sobre la petición no se ha publicado ningún documento normativo internacional monográfico pero si se dan unos requisitos sobre ella en el punto 5.4.3 de la norma ISO 15189:2012. De estos requisitos se desprende que para su normalización la petición debe contener, como mínimo, la información siguiente:

- identificación inequívoca, sexo y fecha de nacimiento del paciente;
- identificación inequívoca del solicitante y del destinatario;
- tipo de muestras clínicas y la fecha de su obtención y, cuando proceda, la hora de su obtención y el lugar anatómico de origen;
- determinaciones solicitadas;
- información clínica pertinente sobre el paciente.

Por otra parte, la petición de determinaciones al laboratorio clínico puede seguir tres estrategias principales: (I) solicitud de determinaciones individuales, (II) solicitud de determinaciones individuales, aceptando que en el laboratorio clínico se añadan a la petición, de forma automática (*«reflex»*) o personalizada (*«reflexives»*), otras determinaciones condicionadas al resultado de alguna de las solicitadas, y (III) protocolos de exploración *in vitro*, que pueden incluir determinaciones condicionadas si se considera oportuno. La bondad de la estrategia II depende de la situación en que se platee², por lo que no es posible, de momento, normalizar esta estrategia de exploración *in vitro*. Por lo que respecta a la estrategia de exploración *in vitro* basada en la aplicación de protocolos, siempre debe hacerse conjuntamente con los médicos solicitantes, incluso si se pretende normalizar dicha estrategia siguiendo un protocolo preestablecido, aunque sea internacional, los médicos solicitantes deben participar esa decisión.

4.3 La normalización de la preparación del paciente

Como es sabido, las actividades del paciente (ej., ejercicio intenso), el tiempo transcurrido desde la última ingesta de alimentos, el tipo de dieta alimentaria (ej., vegetariana) y la ingesta reciente o crónica de xenobióticos (ej., etanol, nicotina, medicamento), puede influir en los resultados de las determinaciones del laboratorio clínico.

No hay ningún documento normativo internacional sobre la preparación del paciente, aunque para esta finalidad en general pueden usarse las recomendaciones de la IFCC para los individuos de referencia³.

Para normalizar la preparación del paciente respecto al ayuno se puede seguir la propuesta publicada por el Grupo de Trabajo sobre la Fase Preanalítica de la EFLM⁴. En esta propuesta se dan las siguientes recomendaciones:

- Las extracciones de sangre deben hacerse preferentemente entre las 7 y las 9 de la mañana.
- El paciente debe ayunar (aunque puede beber agua sin limitaciones) durante 12 h, como mínimo, antes de la obtención de la muestra clínica.
- El paciente debe evitar la ingesta de etanol durante las 24 h que preceden a la obtención de la muestra clínica.

²Según concluyen Srivastava R, Bartlett WA, Kennedy IM, Hiney A, Flechter, C, Murphy MJ. Reflex and reflective testing: efficiency and effectiveness of adding on laboratory tests. *Ann Clin Biochem* 2010;47:223-7.

³FCC. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of the specimens for the production of reference values. *Clin Chim Acta* 1988;177:S3-S11.

⁴Šimundić AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybom M. Standardization of collection requirements for fasting samples For the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta* 2014;432:33-7.

- El paciente debe abstenerse de fumar y de tomar bebidas con cafeína (ej., café, té) en las primeras horas de la mañana, antes de la obtención de la muestra clínica.

En relación a la ingesta de medicamentos, no se debe detener un tratamiento farmacológico a no ser que el médico solicitante lo crea conveniente, aunque debe tenerse en cuenta la posible interferencia con alguna de las determinaciones. Sin embargo es razonable no tomar medicamentos «sin receta» en durante las 24 h que preceden a la obtención de la muestra clínica, como se recomienda para el etanol.

4.4 La normalización de la obtención, preparación, transporte y almacenamiento de las muestras clínicas

Existen bastantes publicaciones particulares sobre la obtención de las muestras clínicas, pero muy pocas publicadas por organizaciones científicas internacionales. La OMS es una de las pocas que ha publicado una recomendación —de acceso libre en Internet— sobre la extracción de sangre⁵. Los aspectos claves a normalizar son las características de los recipientes para las muestras clínicas, los aditivos y, en el caso de la obtención de sangre, el sistema de extracción y la presión y tiempo de aplicación del torniquete.

Como sucede con la obtención de muestras clínicas, se han publicado muchos artículos en revistas y libros sobre la importancia de la normalización de la preparación, transporte y almacenamiento de las muestras clínicas, pero existen escasos documentos normativos sobre este asunto. En este caso la OMS también ha publicado un documento normativo⁶ —también de acceso libre en Internet— que puede facilitar la normalización de estos procesos. La importancia de normalizar estas actividades radica es el importante porcentaje de errores que en ella se producen. Los principales aspectos a normalizar son la centrifugación, los contenedores de los recipientes con muestras clínicas para su transporte, las condiciones de almacenamiento de las muestra clínicas desde que se obtienen hasta que se realicen las determinaciones solicitadas, teniendo en cuenta la foto labilidad y la temperatura, entre otras.

4.5 La normalización de la inspección de las muestras clínicas

Una de los pocos documentos normativos (si es que hay alguno más) sobre la inspección y detección de muestras inadecuadas («defectuosas») es una recomendación italiana⁷, producida conjuntamente por la SIBioC, la SIMeL y la CISMEL. La recomendación trata, principalmente, de la detección de muestras con hemólisis, hiperlipídicas, ictéricas y coaguladas.

4.6 La normalización de los sistemas y procedimientos de determinación y de su control

Una de la realidades actuales del laboratorio clínico es su subsidiaridad a la IDIV. Este hecho implica que el laboratorio clínico difícilmente puede normalizar sus sistemas de determinación, ya sean de medición o de identificación, a no ser que lo haga dicha industria. Hay que decir que, por su parte, la IDIV en general ofrece sistemas de determinación que siguen procedimientos normalizados y recomendados internacionalmente, como es el caso de los sistemas de medida de la concentración catalítica de enzimas, entre otros. En general, cualquier empresa del sector puede indicar cuales de sus productos siguen los procedimientos recomendados internacionalmente.

En el caso de los sistemas de medida, más que normalizar sus componentes (mecánicos, electrónicos o informáticos), lo que es trascendente es normalizar la calidad con la que trabajan dichos sistemas: se debe conseguir que la calidad metrológica de esos sistemas sea prácticamente la misma afectó la producción de los valores de referencia biológicos —fuera quien fuese quien los produjo— con los que se estimaron los intervalos de referencia biológicos que constan en el informe de laboratorio clínico.

Por otro lado, los valores medidos deben ser metrológicamente trazables a materiales o procedimientos de referencia con la mayor jerarquía metrológica posible. Aunque, cuando en una medición intervienen anticuerpos la trazabilidad metrológica suele verse alterada y la normalización es mucho más difícil.

En el caso de determinaciones a realizar en sistemas biológicos distintos a la sangre o sus derivados, la normalización de los procesos implicados suele tener características especiales. Por esta razón, diversas

⁵ World Health Organization. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. Geneva: WHO; 2010. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44294/1/9789241599221_eng.pdf?ua=1>

⁶ WHO/EMC/97.3. Guía para el transporte seguro de sustancias infecciosas y especímenes diagnósticos. <<http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/whoemc973es.pdf>>

⁷ Italian Intersociety SIBioC-SIMeL-CISMEL Study Group on Extra-analytical Variability. Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. Clin Chem Lab Med 2007;45:728–36.

organizaciones científicas han facilitado documentos normativos relacionados con la orina⁸, con el semen⁹ y con sistemas biológicos diversos¹⁰.

Los procesos de verificación y validación de un sistema de determinación, usado siguiendo procedimiento de determinación particular, deben estar normalizados, con independencia que sea el propio laboratorio clínico o la IDIV quien deba verificarlos y validarlos antes de su uso cotidiano. El documento normativo de mayor rango, y por lo tanto el que idealmente se debiera seguir, es el publicado por la IUPAC¹¹, aunque esté pensado para el ámbito de la química analítica. No obstante, el documento normativo preparado por la SEQC sobre este asunto¹² puede considerarse una alternativa al documento internacional.

Hay muchas publicaciones sobre el control interno de la calidad, pero pocas avaladas por organizaciones científicas. La IUPAC y el CLSI son de las pocas que ha publicado una recomendación internacional¹³ con la pretensión de normalizar y armonizar el control interno de la calidad de los laboratorios del ámbito de la química analítica en general. También se han publicado algún documentos normativo a escala local¹⁴.

Tampoco existe una norma internacional sobre la normalización de la revisión final de los resultados en el informe de laboratorio clínico, esto es, del control de la plausibilidad, pero si existe un documento normativo internacional¹⁵ dedicado a ello. Este documento da unas directrices tan vagas que facilitan muy poco la normalización de esa actividad. La ACCLC preparó una guía para el control de la plausibilidad informatizado a partir de la cual publicó una propuesta de recomendación internacional¹⁶.

Respecto a la normalización de la evaluación externa de la calidad, la norma ISO 13528:2005 da alguna orientación para el participante. Esta norma permite demostrar el sesgo de medida que poseen los sistemas de medida con los que trabaja el laboratorio clínico.

4.7 La normalización del control de las transcripciones

En la actualidad, en un laboratorio clínico, la mayoría de los resultados de los análisis solicitados se traspasan de manera automática desde los analizadores al sistema informático general, sin ningún tipo de manipulación de los datos por parte del personal de laboratorio. Sin embargo, existen casos en que los resultados se han de introducir manualmente, sea porque los analizadores no estén conectados al sistema informático (por razones técnicas o de infraestructura), o por el tipo de análisis (por ej. el estudio de sedimentos urinarios o de líquido seminal). En estos casos hay riesgo de cometer algún error de transcripción que puede inducir a algún error médico.

No se ha publicado ningún documento normativo al respecto y la norma ISO 15189:2012, en sus apartados 5.8.1 y 5.9.1, se limita a indicar que en la comunicación de resultados no bene haber errores de transcripción y para ello debe disponer de un procedimiento (escrito). Aunque si se ha publicado una propuesta sobre la normalización del proceso de control de las transcripciones¹⁷. En esta propuesta se indica que, teniendo en cuenta el número de transcripciones que se dan en un laboratorio clínico actual y la baja frecuencia de errores de transcripción, deben verificarse «manualmente» todas las transcripciones.

4.8 La normalización de la descripción de las propiedades biológicas

Puesto que la actividad principal del laboratorio clínico es la determinación *in vitro* de propiedades biológicas humanas, conviene dejar muy claro que son esas propiedades desde el punto de vista de la metodología científica y, así, poder hablar con más rigor científico que cuando nos referimos a «análisis clínicos» o «pruebas biológicas».

Desde el punto de vista filosófico, una propiedad se puede definir como aquello que poseído por un objeto contribuye a que éste sea como es. Cuando una propiedad está relacionada con un sistema biológico humana (o animal si se trata de veterinaria) se puede calificar de biológica. Ejemplos de propiedad biológica son

⁸ European Confederation of Laboratory Medicine. European Urinalysis Guidelines (under the auspices of the). Scand J Clin Lab Invest 2000;60:1-96.

⁹ WHO. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva: WHO Press; 2010.

¹⁰ CLSI. Analysis of body fluids in clinical chemistry; proposed guideline. CLSI document C49-P. Wayne, PE: CLSI; 2006.

¹¹ IUPAC. Harmonized guidelines for single laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). Pure Appl Chem 2002;74:835-55.

¹² SEQC. Validación analítica de los procedimientos de medida del laboratorio clínico. Recomendación (2013). Documentos de la SEQC 2013: 70-5.

¹³ IUPAC. Harmonized guidelines for internal quality control in analytical chemistry laboratories (Technical Report). Pure Appl Chem 1995;67:649-66, y CLSI. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions; approved guideline. CLSI document C24-A3. Wayne, PE: CLSI; 2006

¹⁴ ACCLC Guia per al control intern de la qualitat de la mesura de magnituds biològiques utilitzant materials de control. In vitro veritas 2006;7: <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv088.pdf> >

¹⁵ CLSI. Autoverification of clinical laboratory test results; approved guideline. CLSI document AUTO10-A. Wayne, PE: CLSI;2006.

¹⁶ ACCLC. Proposed guidelines for the final review of measurement results in the clinical laboratory. Accred Qual Assur 2008;13:537-42.

¹⁷ García-Santamarina, Cocchiararo A, Fuentes-Arderiu X. Transcriptions and ISO 15189. Clin Chem Lab Med 2006; 44:907.

la concentración de sustancia de colesterol en el plasma, el caudal de sustancia de la secreción hipofisaria de somatotropina, la presencia o ausencia de bacterias en la sangre o el grupo sanguíneo de unos eritrocitos.

Consideradas desde la perspectiva de la teoría de conjuntos, las propiedades determinadas en el laboratorio clínico son correspondencias que relacionan un elemento de un conjunto (llamado *dominio*), que realmente es un elemento de un sistema o un sistema considerado *in toto*, con un elemento de otro conjunto (denominado *imagen*) que puede estar constituido por números o palabras. Este conjunto imagen, desde el punto de vista metroológico es una *escala de medida*, y cada uno de sus elementos se denomina *valor*. Cuando la correspondencia relaciona un componente de un sistema con un elemento de una escala constituida por números racionales, entonces la propiedad recibe el nombre de magnitud, y su determinación se denomina *medición*.

Hay propiedades biológicas que se determinan porque el conocimiento de su valor tiene interés *per se*, como es el caso de la concentración de cierta hormona en el plasma; hay otras que se determinan porque el conocimiento de su valor, aunque no tenga interés en si mismo, revela alguna alteración orgánica, como por ejemplo la concentración de cierta proteína en el plasma.

Para el estudio *in vitro* de un paciente es interesante determinar, según el caso, propiedades relacionadas con alguna de las entidades moleculares o biológicas que componen un sistema biológico humano, o propiedades relacionadas con alguno de los procesos que se producen en ese sistema. Aun así, todavía no se han descrito sistemas de determinación *in vitro* para algunas propiedades biológicas relacionadas con procesos de interés médico. En estos casos, como una aproximación al conocimiento del valor de estas propiedades, se determinan propiedades biológicas relacionadas con las entidades moleculares que intervienen en el proceso; así, la secreción de una hormona por parte de una glándula endocrina se estima mediante la determinación de la concentración de esta hormona en el suero, antes y en diferentes intervalos después de la administración de un fármaco estimulador de su producción.

Las determinaciones hechas en el laboratorio clínico pueden ser directas e indirectas, aunque son mayoría estas últimas. Así, es una determinación directa la medición del volumen de orina emitida en un día por un paciente, y es una determinación indirecta la medición de la concentración de colesterol en el suero, puesto que aquello que se mide realmente es una propiedad física, usualmente la absorbancia, de una solución que contiene una sustancia coloreada obtenida por transformación *in vitro* del colesterol.

* * * * *

Con el fin de evitar descripciones demasiado largas para un informe de laboratorio clínico, a través de los años han proliferado una multitud de términos que se han empleado para expresar las propiedades biológicas que se determinan en el laboratorio clínico. Como acostumbra a suceder, estos términos han nacido de una manera caótica, dependiendo de las costumbres locales, del grado de rigurosidad de quien escribe, etc. y, por supuesto, sin seguir ninguna recomendación terminológica. Se utilizan epónimos (ej., tiempo de Quick, prueba de O'Sullivan), términos formados por sufijos inadecuados (ej., glucemia), abreviaturas y acrónimos no normalizados, etc., con el agravante de omitir alguna información imprescindible para entender correctamente aquello que se quiere decir (ej., omisión del tipo de muestra clínica); definitivamente se puede decir que se utiliza un lenguaje críptico o ambiguo y difícilmente compatible con el grueso del lenguaje científico.

Idealmente se debería de disponer de un lenguaje especial, comprensible como mínimo por la comunidad científica, los elementos esenciales del cual fueran unos sintagmas breves de uso universal que siguieran unas reglas lexicológicas y sintácticas determinadas, que permitieran una comunicación perfecta de aquello que se ha determinado al laboratorio clínico.

En los años cincuenta y sesenta, los daneses René Dybkær y Kjel Jørgensen desarrollaron con ese fin una excelente sintaxis, que se convirtió en una recomendación conjunta de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada y de la Federación Internacional de Química Clínica. Esta recomendación constituye el primer documento normativo aparecido para la descripción de aquello que se determina en el laboratorio clínico, y se ha convertido en una referencia clave dentro de la historia de las ciencias de laboratorio clínico.

En el año 1965 la IUPAC y la IFCC crearon la comisión conjunta «Nomenclatura, propiedades y unidades» con el fin de preparar recomendaciones para describir sin ambigüedades las propiedades biológicas determinadas en el laboratorio clínico, así como sus valores y, cuando fuere necesario, las unidades de medida correspondientes. La esencia de estas recomendaciones es el uso de sintagmas del tipo «Sistema—Componente; propiedad genérica = resultado de la determinación», tal como se pone de manifiesto en los ejemplos siguientes:

- Pla—Glucosa; c.sust. = 5,1 mmol/L, para expresar abreviadamente que la «concentración de sustancia de glucosa en el plasma de un paciente es igual a 5,1 mmol/L»;

- Uri—Bacterias; taxonalidad = *Escherichia coli* + *Enterobacter* spp., para expresar abreviadamente que la «los géneros o las especies de las bacterias de la orina de un paciente son *Escherichia coli* y algunas especies del género *Enterobacter*»;
- San—Leucocitos; c.núm. = $7,85 \times 10^9/L$, para expresar abreviadamente que la «concentración de número de leucocitos en la sangre de un paciente es igual a $7,85 \times 10^9/L$ ».

Todas estas afirmaciones corresponden a hechos biológicos que, desde el punto de vista de la sintomatología o semiología médica, pueden considerarse signos con interés médico. Estos signos se tienen que describir en el informe de laboratorio y esta descripción tiene que emplear una nomenclatura normalizada.

En 1995 se publicó una norma europea experimental sobre la representación de la propiedades específicas de interés en informática sanitaria aplicada al laboratorio clínico; en 2006 se publicó la versión ratificada (no experimental) de dicha norma¹⁸. En el año 1999 la SEQC, conjuntamente con la COLABIOCLI, publicó una recomendación, basada en la de IUPAC-IFCC, sobre la nomenclatura y las unidades de las magnitudes biológicas¹⁹.

Dado que la mayor parte de laboratorios de biológica clínica están ubicados en el sí de un laboratorio clínico general, y que este hecho comporta la emisión de informes de laboratorio en los que se encuentran conjuntamente resultados pertenecientes a todas las ciencias de laboratorio clínico, la normalización de la expresión de los resultados, y, en definitiva, de la preparación del informe de laboratorio hay que abordarla de forma global, buscando una solución compatible con las diversas especialidades. Por esta razón, los ejemplos anteriores hacen referencia a cualquier tipo de resultados que se puedan encontrar en un informe de laboratorio clínico.

Como remate a este apartado, vale la pena destacar que es una lástima que el web “Lab Test Online” no se haya adherido a las recomendaciones por la IFCC y la IUPAC sobre la expresión de las propiedades biológicas y de la terminología científica; recomendaciones a las que la SEQC se adhirió hace bastantes años. Dicho web, en su estado actual, perjudica claramente el proceso de normalización

4.9 La normalización de la expresión de los resultados (valores) de las mediciones

Cuando se mide una propiedad biológica individual los errores aleatorios propios del sistema de medida, y algunos errores sistemáticos que se producen esporádicamente y se confunden con los errores aleatorios, hacen que exista una incertidumbre sobre cual es el valor verdadero de la propiedad biológica determinada. No obstante, en el caso que la determinación sea una identificación de una propiedad nominal o una medición de una magnitud ordinal, mientras que la metrología *lato sensu* no esté más avanzada, se omite el concepto de incertidumbre. La normalización de la estimación de la incertidumbre de medida en el laboratorio clínico se puede hacer siguiendo el documento normativo internacional publicado por el CLSI²⁰.

La incertidumbre de medida que afecta a un valor medido es la combinación de todas las fuentes de incertidumbre (incertidumbre combinada) que afectan a la medición, expresada cada una como una desviación típica, entre las que suele destacar la correspondiente a la imprecisión interdiaria. En los informes de laboratorio clínico, la incertidumbre de medida de cada resultado se describe mediante la incertidumbre expandida, que se obtiene multiplicando la incertidumbre típica combinada por un factor de cobertura, k , escogido según el nivel de confianza $(1-\alpha)$ deseado. Si $1-\alpha \approx 0,95$, que es lo habitual, entonces $k = 2$. La incertidumbre expandida (U) se hace constar junto con el valor medido (y), como se muestra en los ejemplos siguientes:

- Pla—Albúmina; c.masa = $(y \pm U)$ g/L
- Pla—Colesterol; c.sust. = $(y \pm U)$ mmol/L
- Pla— γ -Glutamilttransferasa; c.cat. = $(y \pm U)$ μ kat/L

Estas expresiones indican que hay un ≈ 95 % de probabilidades que el valor verdadero de la propiedad biológica medida se halle dentro del intervalo de cobertura.

En el caso de valores medidos inferiores al límite de detección del sistema de medida, la expresión de los resultados de medida se puede hacer siguiendo una propuesta particular²¹ de otra manera que requiere tener en cuenta el límite de detección. Según la IUPAC, el límite de detección (L_D) es igual a $3,29$ multiplicado por la de la imprecisión interdiaria cuando la concentración del componente es estudio es cero. Si el valor medido (inferior al límite de detección) es y , la incertidumbre expandida U se hace igual a $2 (L_D / 3,29)$, y el valor

¹⁸ CEN. Health informatics - Representation of dedicated kinds of property in laboratory medicine. EN 1614. Brussels: CEN; 2006.

¹⁹ COLABIOCLI, SEQC. Recomendación sobre la nomenclatura y las unidades de las magnitudes biológicas. Quím Clín 1999;18:160-75.

²⁰ CLSI. Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine; proposed guideline. CLSI document C51-P. Wayne, PE: CSI; 2010.

²¹ Fuentes-Arderiu X. Expressing measurement results when the measured values are equal or lower than the corresponding limit of detection. Scand J Clin Lab Invest 2012;72: 87-8.

verdadero es x_i , el resultado de medida que debe constar en el informe es un intervalo de cobertura expresado como sigue: $(a < x_i \leq b)$, donde $a = y - U$ y $b = y + U$. Pero como los valores de las propiedades relacionadas con los componentes endógenos de los sistemas biológicos no pueden ser cero o inferiores a cero, los resultados de medida deben ser representados por un intervalo de cobertura que refleje este hecho: $(0 < x_i \leq b)$. Sin embargo, para las propiedades relacionadas con componentes exógenos para las que el valor cero puede ser cierto, la representación del intervalo de cobertura es $(0 \leq x_i \leq b)$.

4.10 La normalización de las unidades de medida

Para medir una propiedad (magnitud) es necesario disponer de una unidad de medida. Como es sabido, todas las culturas han establecido unidades de medida, motivadas más bien por razones comerciales que científicas. Las unidades que se han ido creando a través de la historia finos hace aproximadamente tres siglos, han sido definidas de una manera rudimentaria y totalmente empírica, sin que se pudieran derivar matemáticamente las unas de las otras, por lo cual no han constituido sistemas de unidades.

El primer conjunto de unidades concebido como un sistema fue el Sistema Métrico Decimal, creado en Francia a finales del siglo XVIII. Basado en este sistema, en 1901 el físico e ingeniero italiano Giovanni Giorgi (1871-1950) propuso el sistema MKS (también llamado Sistema Giorgi), el cual dio lugar, después de ser ampliado, al SI.

El SI es el resultado del trabajo de varias organizaciones internacionales durante más de un siglo, y en 1960 fue adoptado y recomendado por la CGPM para todas las áreas de la ciencia y la tecnología.

En un grande y creciente número de países se ha legislado exigiendo o recomendando el uso generalizado del SI, o el uso en campos específicos como el comercio, la sanidad, la educación, etc. En España, en 1967 se publicó una ley declarando el SI de uso legal en todos los ámbitos. Esta ley ha sido recientemente reforzada por la ley de metrología de 1985 y el real decreto sobre las unidades legales de medida del año 1989.

En el ámbito de las ciencias de la salud la necesidad de disponer de un sistema de unidades de uso universal es obvia. Son muchas las actividades sanitarias que consisten esencialmente en procesos que requieren unidades de medida.

Consciente de la necesidad de normalizar las unidades empleadas en sanidad, en 1977 la 30ª Asamblea Mundial de la Salud resolvió varias recomendaciones relacionadas con el SI. De estas recomendaciones, por su claridad y contundencia, destacan la 1ª y la 5ª, el texto de las cuales es el siguiente:

1.ª Se recomienda a toda la comunidad científica y, en particular, a los médicos de todo el mundo que adopten el SI.

5.ª Se recomienda que todas las facultades de medicina y otras instituciones docentes donde se enseñen disciplinas relacionadas con la medicina incorporen a sus planes de estudios cursos sobre la teoría y práctica del SI

Adicionalmente, el mismo año la OMS publicó un opúsculo con un informe preparado a petición de la 30ª Asamblea Mundial de la Salud donde se explica a las profesiones sanitarias el SI. Y en 2006 el CEN publicó la norma EN 12425 sobre la expresión de los resultados de medida en ciencias de la salud usando las unidades SI.

Por lo que respecta a las ciencias de laboratorio clínico, los valores de las propiedades biológicas cuantitativas, es decir las magnitudes biológicas, se expresa mediante un valor numérico que multiplica una unidad de medida. La IFCC, la IUPAC y la OMS recomiendan el uso del SI, con las siguientes dos particularidades: (I) el denominador debe ser siempre la unidad fundamental correspondiente (L, kg, etc.), y (II) cuando la masa molar del componente es concreta y conocida, se deben utilizar unidades de sustancia (mol, o derivados) y no de masa (kg, o derivados). No obstante, en algunos casos, debido a la falta de conocimiento de las entidades moleculares en estudio, se tiene que recurrir a *unidades arbitrarias* descritas en el procedimiento de medida. Si estas unidades son trazables a un material de referencia de la OMS, los símbolos utilizados son mIU/L, IU/L, kIU/L. Todo esto se halla explicado de forma pormenorizada en el web de la OMS.

4.11 La normalización de la asesoría semiológica

La asesoría semiológica incluye cualquiera de las actividades siguientes: la inclusión de comentarios interpretativos en los informes de laboratorio clínico, la comunicación de valores alarmantes y otras notificaciones y la proposición de determinaciones adicionales. De éstas, probablemente la inclusión de uno o más comentarios interpretativos en los informes de laboratorio clínico sea la más difícil de normalizar, ya que puede intervenir la subjetividad de la persona que redacte el comentario.

Un comentario interpretativo es una opinión sobre los resultados de medida correspondientes a un

paciente, emitidos en forma narrativa en un informe de laboratorio clínico, con el fin de ayudar a interpretar dichos resultados a quien los haya solicitado. Los avisos y otras notificaciones constituyen el resto de comentarios que pueda contener un informe de laboratorio clínico.

Los tres aspectos sobresalientes de la normalización de los comentarios interpretativos son: (I) la declaración de su existencia en el catálogo de prestaciones de laboratorio clínico, acompañando a las propiedades biológicas que lo requieran, (II) su redacción y (III) su codificación. En el caso de los avisos y otras notificaciones sólo son importantes su redacción y su codificación.

El médico solicitante debe saber *a priori* cuales son aquellas propiedades biológicas que tras su determinación se emitirá un comentario interpretativo, por lo que este hecho debe constar el catálogo prestaciones de aquellos laboratorios clínicos que den este servicio; también debe poder saberlo un auditor técnico para que pueda ejecutar su función. La redacción de cada posible comentario interpretativo debe estar, siempre que sea factible, preestablecida y codificada. De este modo el contenido y la forma de los comentarios interpretativos no dependerá del facultativo que los haga. Todo lo referente a la redacción y codificación es igualmente aplicable a los avisos y otras notificaciones.

Puesto que no existe ningún documento normativo internacional o regional sobre este asunto²², cada laboratorio clínico debería preparar uno o varios documentos normativos de uso interno para normalizar la comunicación de cada tema, tratando de evitar al máximo la redacción de textos subjetivos no consensuados. No obstante, se puede seguir el documento normativo territorial de la ACCLC²³ que trata de este asunto en relación a la norma ISO 15189.

Siguiendo el documento normativo de la Comisión de Armonización de los Laboratorios Clínicos del Instituto Catalán de la Salud²⁴ un valor alarmante es el resultado de la determinación de una propiedad biológica que indica un peligro inmediato para el paciente en que se obtiene. Los resultados se consideran valores alarmantes cuando sobrepasan un límite de alarma establecido, a ser posible, por los médicos solicitantes. Un valor alarmante, cuando se obtiene inesperadamente debe notificarse inmediatamente al solicitante. En el caso de las magnitudes ordinales con valores pertenecientes a una escala binaria, los límites de alarma coinciden con los valores discriminantes que permiten dicotomizar el valor medida en «negativo» o «positivo» (ej., <LCR—Antígeno de *Cryptococcus*; c.arb.(aglutinación-látex) = positivo>). En el caso de las propiedades nominales el concepto de límite de alarma no tiene sentido; en estos casos, para simplificar, la presencia de ciertos componentes se considera un valor alarmante. (ej., <LCR—Bacterias; taxonalidad(Gram) = grampositivo>).

Los últimos estudios sobre la comunicación de valores alarmantes coinciden en que tanto la comunicación como el registro posterior, se debe hacer de forma automática, utilizando los recursos informáticos disponibles.

La incisión no automática de una o más determinaciones a una petición, realizada en función del resultado de otra determinación ya sea ha comentado en el apartado 4.2. Lo que se ha dicho en ese apartado más la posible subjetividad del proceso hace que actualmente no sea posible normalizar esta actividad.

4.12 La normalización del orden de aparición de las propiedades biológicas

Casi nunca se le ha concedido gran consideración a la ordenación de las propiedades biológicas en el informe de laboratorio clínico, por lo cual actualmente existe una gran diversidad de ordenaciones, pero ningún documento normativo que trate de ello, con la excepción de un documento legal: el Real decreto 1093/2010 del Ministerio de Sanidad y Política Social [español] que, con el fin de armonizar la historia clínica, dicta cual debe ser el conjunto mínimo de datos que deben contener los informes clínicos. Este decreto exige que en los informes de laboratorio clínico las propiedades biológicas y los resultados de su determinación se adscriban a grupos arbitrarios faltos de todo rigor científico: «Bioquímica general, Sistemático orina, Hormonas, Marcadores tumorales, Niveles de fármacos y tóxicos, Gasometría, Hematología, Hemostasia (Coagulación), [...]». A juzgar por su contenido, el decreto en cuestión no se preocupa en absoluto si mejorando la ordenación de las propiedades biológicas estudiadas mejoraría el uso médico de la información clínica de los pacientes.

Recientemente se ha publicado una propuesta particular²⁵ con criterios para normalizar la ordenación de

²² Excepto un documento normativo del Reino Unido: Royal College of Pathologists (Special Advisory Committee in Chemical Pathology). Guidelines for the provision of interpretative comments on biochemical reports. RCPATH Bulletin 1998;(104):25.

²³ ACCLC. Guia per satisfer els requisits de la norma ISO 15189:2003 relacionats amb la consultoria semiològica. In vitro veritas 2006;7: <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv084.pdf>>

²⁴ Comissió d'Harmonització dels Laboratoris Clínic (Institut Català de la Salut). Criteris per establir límits d'alarma i valors alarmants. In vitro veritas 2011; 12:160-2 <<http://www.acclc.cat/continguts/ivv136.pdf>>.

²⁵ Sánchez-Álvarez J, Cano-Corres R, Fuentes-Arderiu X. Proposed criteria for sorting examined properties in clinical laboratory reports. Clin Chem Lab Med 2012;50:31-4.

las propiedades biológicas que aparecen en el informe de laboratorio clínico basados en su relación fisiopatológica, en consideraciones semiológicas (valores alarmantes, indicaciones de uso, etc.) y en la especialidad médica o el área de conocimiento del solicitante, con el fin de facilitar la interpretación de los informes mencionados.

Los dos criterios principales de la ordenación propuesta de aparición de los distintos grupos de propiedades biológicas (establecidos en función de su indicación de uso principal) son, a grandes trazos, los siguientes:

1. El grupo que posee una propiedad biológica cuya determinación haya dado un valor alarmante debe aparecer en primer lugar, encabezado esa propiedad biológica.
2. Seguidamente deben aparecer aquellos grupos de propiedades biológicas relacionadas con la especialidad médica o el área de conocimiento del médico solicitante.

4.13 La normalización de la producción o adopción de límites de referencia

Teniendo en cuenta que para el diagnóstico es imprescindible que se den unos límites de referencia con los que comparar los resultados obtenidos en los pacientes, hace falta normalizar todo aquello relacionado con estos límites de referencia.

Los valores de las magnitudes biológicas cambian según la persona, su estado de salud y el momento de la obtención de la muestra biológica en la que se efectúa la medición. Desde el punto de vista diagnóstico, el médico solicitante suele comparar un valor medido²⁶ de un paciente con un valor discriminante para transformarlo en «positivo» («patológico») o «negativo» («normal»).

Un *valor de referencia biológico* es un valor medido de una propiedad biológica individual obtenido con fines comparativos en un individuo —llamado *individuo de referencia*— que tiene unas características concretas. Estas características pueden ser muy diversas según la finalidad de los valores de referencia biológicos; así, se pueden establecer valores de referencia biológicos de individuos sanos o de individuos afectados de una enfermedad concreta, lo imprescindible es que la descripción de dichos individuos no sea ambigua. No obstante, los valores de referencia biológicos más usados son los que corresponden a individuos presuntamente sanos; tanto es así que habitualmente, si no se indica lo contrario, al hablar de valores de referencia biológicos se supone que se trata de una población de individuos sanos [aunque cuando realmente es así, sería más claro denominarlos *valores de referencia fisiológicos*]. En la práctica se usan *intervalos de referencia biológicos*, que, por convención, quedan definidos por unos *límites de referencia biológicos*, estimados a partir de los valores de referencia biológicos correspondientes a una población de referencia, que incluyen el 95 % central de los valores de dicha población. Los valores de referencia biológicos dependen de la población de referencia y del sistema de medida utilizado.

El valor discriminante mencionado anteriormente y usado para una interpretación «grosera» de los valores medidos en los pacientes, a no ser que se trate de un valor discriminante «universal» (como el que se aplica a <Pla—Colesterol; c.sust.> y <Pla—Glucosa; c.sust.>, entre otras pocas magnitudes biológicas), casi siempre coincide con uno de los dos límites del intervalo de referencia biológico. El laboratorio clínico tiene la responsabilidad de suministrar estos intervalos de referencia biológicos a sus usuarios, puesto que sin conocer estos intervalos difícilmente se pueden utilizar para el diagnóstico los valores medidos de los pacientes. Pero estos intervalos no se pueden tomar, sin más preocupación, de ningún libro ni de ninguna otra publicación, por más prestigiosa que sea. El laboratorio clínico tiene que tener pruebas documentadas de la idoneidad de los intervalos de referencia biológicos que suministra a los usuarios, y de la calidad metrológica con que se obtuvieron los valores de referencia biológicos es la misma que la que afecta actualmente a los valores de los pacientes.

Afortunadamente, la IFCC ha elaborado recomendaciones internacionales para la producción de valores de referencia biológicos y para la estimación de los intervalos correspondientes que facilitan la normalización de este aspecto del informe de laboratorio clínico²⁷. Por otra parte, la SEQC también publicó una serie de documentos normativos nacionales sobre valores de referencia²⁸. No obstante, son muy pocos los laboratorios clínicos en el mundo que siguen esas recomendaciones. Esto se debe a las dificultades en la consecución de

²⁶ Un valor medido es un valor de una propiedad individual que representa un resultado de medida, mientras que este último es un conjunto de valores atribuido a una propiedad medida junto con cualquier otra información pertinente disponible, que habitualmente es la incertidumbre de medida.

²⁷ IFCC. Approved recommendation on the theory of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:337-42; J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:639-44; J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:645-56; J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:657-62; J Clin Chem Clin Biochem 1988;26: 593-8; Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991;29:531-5.

²⁸ SEQC. Valores de referencia. Quím Clín 1983;2:39-41. Quím Clín 1983;2:95-105. Quím Clín 1984;3:43-50. Quím Clín 1987;6:49-68. Quím Clín 1990;9:102-8. Quím Clín 1991;10:56-8.

individuos de referencia y al coste económico. En la realidad, los laboratorios clínicos siguen diversas opciones con diferente rigor científico (de mayor a menor):

- *Primera opción:* Producción propia de valores de referencia biológicos y estimación del intervalo de referencia biológico, según la IFCC, con estimación de la imprecisión interdiaria y el sesgo del sistema de medida.
- *Segunda opción:* Producción de valores de referencia biológicos por el propio laboratorio clínico simultáneamente con otros laboratorios clínicos de la misma región que usan el mismo sistema de medida, siguiendo un diseño multicéntrico²⁹, y estimación del intervalo de referencia biológico común según la IFCC, con estimación de la imprecisión interdiaria y el sesgo del sistema de medida.
- *Tercera opción:* Adopción, tras su validación, de un intervalo de referencia biológico estimado, según las recomendaciones de la IFCC, por otro laboratorio clínico, o por varios laboratorios clínicos siguiendo un diseño multicéntrico.
- *Cuarta opción:* Adopción, sin validación previa, de un intervalo de referencia biológico estimado por otro laboratorio clínico según las recomendaciones de la IFCC, siempre y cuando las poblaciones biológicas sean muy parecidas y las propiedades metrológicas de ambos sistemas de medida sean aproximadamente las mismas.
- *Quinta opción (¡que debería evitarse!):* Adopción, sin validación previa, de un intervalo de referencia biológico hallado en una publicación sin ninguna descripción de la población de referencia ni de las propiedades metrológicas del sistema de medida. Esta opción es la que se da en muchos laboratorios clínicos cuando se adoptan límites de referencia biológicos de un libro o de un folleto comercial.

4.14 La normalización en el estudio de la capacidad discriminante

Las propiedades biológicas de interés diagnóstico se caracterizan porque pueden adoptar valores diferentes en los individuos que sufren una enfermedad y en los que no la sufren. La evaluación de esta capacidad discriminante se puede hacer de varias maneras y una de ellas, tal vez la más simple, es la estimación de la *exactitud diagnóstica* (también llamada *exactitud nosológica* o *eficiencia diagnóstica*).

Aunque la mayoría de estudios relacionados con la exactitud diagnóstica los lleva a cabo la IDIV, hay ocasiones en que un laboratorio clínico, especialmente si pertenece a un centro sanitario con actividades investigativas, también realiza este tipo de estudios. En cualquier caso, la manera de informar sobre los resultados obtenidos ha seguido criterios tan diferentes que muchos estudios no son comparables entre sí. Por esta razón, un grupo de científicos y directores de revistas científicas ha preparado la declaración STARD (por sus siglas en inglés, *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) para normalizar y, por lo tanto, mejorar la calidad de la información obtenida en ese tipo de estudios. El documento normativo publicado por el grupo mencionado consta de una lista de comprobación 25 puntos, un diagrama de flujo, un texto con las instrucciones necesarias y un resumen de las pruebas disponibles sobre su aplicabilidad. Este documento normativo se publicó simultáneamente en diversas revistas internacionales de ciencias de laboratorio clínico y de medicina clínica en el año 2003, y puede conseguirse (en inglés) gratuitamente en <<http://www.clinchem.org/content/49/1/7.full.pdf>> (Clin Chem 2003;49:7-18).

4.15 La normalización de la subcontratación

En relación a la subcontratación de determinaciones (y de sus eventuales comentarios interpretativos) cabe preguntarse si esos productos poseen la calidad suficiente para darlos como propios, aunque se indique su procedencia. Es fácil aceptar que el proceso de subcontratación ofrece mayor seguridad en cuanto a la calidad de los productos subcontratados si se normaliza. Pero, ¿cómo se normaliza la subcontratación? ¿qué documentos normativos hay? Existe un documento normativo internacional del CLSI³⁰ i una propuesta internacional de ACCLC 31 que dan ideas para normalizar la subcontratación. Lamentablemente, en nuestro país esta normalización se da muy poco, pese a que también la norma ISO 15189 se ocupa de ella

5 Epílogo: la armonización

²⁹ La ACCLC ha publicado una propuesta para la producción multicéntrica de valores de referencia biológicos (Clin Chem Lab Med 2004;42:778-82).

³⁰ CLSI. Quality management system: qualifying, selecting, and evaluating a referral laboratory; approved guideline. QMS05-A2. Wayne, PE: CSI; 2012.

³¹ ACCLC. Guidelines to subcontracting clinical laboratory examinations. A proposal of the Catalan Association for Clinical Laboratory Sciences. eJIFCC 2004;15:<[http://www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-\(cpd\)/ifcc-publications/ejifcc-\(journal\)/e-journal-volumes/ejifcc-2004-vol-15/vol-15-nº-2/guidelines-to-subcontracting-clinical-laboratory-examinations-a-proposal-of-the-catalan-associ](http://www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-(cpd)/ifcc-publications/ejifcc-(journal)/e-journal-volumes/ejifcc-2004-vol-15/vol-15-nº-2/guidelines-to-subcontracting-clinical-laboratory-examinations-a-proposal-of-the-catalan-associ)>.

La normalización es una actividad intralaboratorial, mientras que la armonización es una actividad interlaboratorial. Con la normalización un laboratorio clínico puede conseguir todo lo comentado anteriormente, pero no se asegura que los resultados de los laboratorios clínicos de un mismo entorno (local, regional, internacional), normalizados o no, sean intercambiables, ni que los intervalos de referencia biológicos y los valores alarmantes sean los mismos en todos los laboratorios clínico. Esto se debe a que no todos los laboratorios se han adherido —los que lo han hecho— a los mismos documentos normativos, y los diversos documentos normativos que tratan de un mismo asunto dicen cosas distintas con más frecuencia de la deseada.

La armonización prevé que se preparen nuevos documentos normativos minimizando las diferencias entre los existentes, de tal manera que los laboratorios clínicos, con el fin de armonizarse, se normalicen cumpliendo los mismos requisitos y siguiendo las mismas recomendaciones. Para que un conjunto de laboratorios clínicos estuviese armonizado se deberían cumplir los aspectos siguientes:

1. Criterio unificado y con rigor científico en la selección apropiada de las determinaciones, es decir, aplicación de guías para el diagnóstico y seguimiento *in vitro*, acordados entre médicos clínicos y especialistas en ciencias del laboratorio clínico.
2. Unidades de medida y descripción de las determinaciones unificadas.
3. Calidad metrológica unificada.
4. Límites de referencia biológicos y otros valores discriminantes unificados.
5. Límites alarmantes unificados.
6. Diseño del informe de laboratorio clínico unificado.
7. Programa docente para que los laboratorios clínicos ayuden a sus usuarios en la interpretación de los resultados de laboratorio clínico.

La armonización es el paradigma imperante en las ciencias de laboratorio clínico, al punto que la AACC ha creado el Consorcio Internacional para la Armonización de los Resultados of Laboratorio Clínico (<http://www.harmonization.net>).