

**PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-225-SSA1-2002, Que establece las especificaciones sanitarias de los materiales de control (en general) y los estándares de calibración utilizados en las mediciones para laboratorios de patología clínica.**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-225-SSA1-2002, QUE ESTABLECE LAS ESPECIFICACIONES SANITARIAS DE LOS MATERIALES DE CONTROL (EN GENERAL) Y LOS ESTANDARES DE CALIBRACION UTILIZADOS EN LAS MEDICIONES PARA LABORATORIOS DE PATOLOGIA CLINICA.

ERNESTO ENRIQUEZ RUBIO, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4o. de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o. fracciones XXIII y XXIV, 13, apartado A) fracción I, 195, 201, 205, 210, 212, 213, 214 y demás aplicables de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40, 41, 47 y 51 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9o., 15, 24, 99, 100 y demás aplicables del Reglamento de Insumos para la Salud; 28, 39 y 40 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, 2o., literal C II, y 34 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 2o. fracciones I y III, 7o., fracciones V y XVI y 10, fracciones I y III del Decreto por el cual se crea la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, me permito ordenar la publicación en el **Diario Oficial de la Federación** del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-225-SSA1-2002, Que establece las especificaciones sanitarias de los materiales de control (en general) y los estándares de calibración utilizados en las mediciones para laboratorios de patología clínica.

El presente proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los siguientes 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, sita en Monterrey número 33, planta baja, colonia Roma, código postal 06700, México, D.F. correo electrónico rfs@salud.gob.mx.

Durante el plazo mencionado, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del proyecto estarán a disposición del público para su consulta en el domicilio del Comité.

#### PREFACIO

En la elaboración del presente proyecto participaron las siguientes Unidades Administrativas e Instituciones:

SECRETARIA DE SALUD.

Consejo de Salubridad General.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud.

Laboratorio Nacional de Salud Pública.

SECRETARIA DE ECONOMIA.

Dirección General de Normas.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

Coordinación de Control Técnico de Insumos.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

Escuela Superior de Medicina.

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA.

Unidad Xochimilco.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Química.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION.

Consejo Coordinador de la Industria Médica.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS.

COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS MEXICO, A.C.

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.

**INDICE**

1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones, símbolos y abreviaturas
4. Especificaciones
5. Clasificación de los estándares de calibración
6. Métodos de prueba
7. Etiquetado, envasado y embalaje de materiales de control
8. Concordancia con normas internacionales
9. Bibliografía
10. Observancia de la norma

**1. Objetivo y campo de aplicación****1.1** Objetivo.

Esta Norma Oficial Mexicana establece las especificaciones mínimas sanitarias que deben tener los materiales de control en general y los estándares de calibración utilizados en las mediciones realizadas en los laboratorios de Patología Clínica.

**1.2** Campo de aplicación.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional, para todas las industrias, laboratorios y establecimientos dedicados a la fabricación, importación y distribución de estos productos.

**2. Referencias**

Para la correcta aplicación de esta Norma, es conveniente consultar las siguientes Normas:

**2.1** NMX-EE-59-1979, Envases y Embalaje, Símbolos para Manejo, Transporte y Almacenamiento.

**2.2** NOM-008-SCFI-1993, Sistema General de Unidades de Medida.

**3. Definiciones, símbolos y abreviaturas****3.1** Definiciones.

Para efectos de esta Norma se entiende por:

**3.1.1 Componente**, Todo material biológico, bioquímico o químico de interés médico.

**3.1.2 Material de Control**, Preparaciones utilizadas para evaluar la exactitud y la precisión de sustancias empleadas en las mediciones de diversos componentes en fluidos, secreciones, excreciones o tejidos corporales. Se utilizan en los programas internos o externos de control de calidad en el laboratorio. Los materiales de control también se denominan verificadores.

**3.1.3 Estándares de Calibración**, Son los materiales que se emplean en el proceso analítico para asignar valor numérico al componente del interés médico (presente en el espécimen del paciente), relacionando las lecturas o las respuestas analíticas obtenidas en el proceso de medición, con la concentración u otra cantidad de medida.

**3.2** Símbolos y abreviaturas.

Cuando en esta Norma se haga referencia a los siguientes símbolos y abreviaturas se entiende por:

%	Por ciento
±	Más menos
CRM	Certificate Reference Materials
DS	Desviación Estándar
HIV	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
NBS	National Bureau of Standards
NIST	National Institute of Standards and Technology
NOM	Norma Oficial Mexicana
NRS	National Reference Standards
SI	Sistema Internacional de Unidades de Medida
SRM	Standard Reference Materials
SSA	Secretaría de Salud

#### **4. Especificaciones**

##### **4.1 Especificaciones de los materiales de control.**

**4.1.1** Los materiales de control, deben ser especímenes o simular ser especímenes de pacientes: suero, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido amniótico, sangre y otros líquidos orgánicos, extractos de tejidos, excreciones y secreciones que contienen el o los componentes que van a investigarse.

**4.1.2** Los componentes presentes en estos materiales pueden ser: electrolitos, elementos químicos, sustancias químicas, enzimas, hormonas, vitaminas, drogas tóxicas o sus metabolitos, antibióticos, plasmas deficientes en factores de coagulación, eritrocitos, plaquetas o corpúsculos que los simulen, antígenos, anticuerpos y microorganismos.

**4.1.3** Los materiales para el control de la exactitud, deben tener valores para los componentes presentes en ellos, asignados por mediciones múltiples para cada método, instrumento de medición especificados, o para ambos, realizadas en laboratorios de referencia. Los niveles de concentración de los componentes, deben corresponder a los de significancia médica.

**4.1.4** Los materiales para el control de la precisión pueden tener o no valores asignados para los componentes que contengan.

**4.1.5** Se debe anotar su origen, la concentración de los componentes que contienen y la presentación comercial e indicaciones para su manejo.

##### **4.2 Especificaciones de materia prima de materiales de control.**

**4.2.1** Material básico o matriz: No debe interferir con el o los procedimientos analíticos o el grado de interferencia, debe ser mínimo.

Debe especificarse si la sustancia base se modificó "in vivo" cuando el producto así lo requiera.

**4.2.2** Los materiales deben manipularse en condiciones de esterilidad y almacenarse a la temperatura óptima de conservación.

**4.2.3** Deben estar libres de contaminación por microorganismos.

**4.2.4** En los de origen humano, se debe aclarar que pueden ser potencialmente infecciosos por los virus de la Hepatitis, virus de la Inmunodeficiencia Humana y cualquier otro agente infeccioso capaz de transmitirse por suero, plasma o sangre humana.

##### **4.3 Especificaciones de estándares de calibración.**

Las especificaciones de los estándares de calibración son particulares para cada grupo y deberán documentarse.

**4.3.1** Las especificaciones para los estándares de calibración que contienen el componente químicamente puro, disuelto en un solvente químicamente puro, deberán ser las siguientes:

**4.3.1.1** Pureza del soluto comparada con la de un material de referencia certificado como NBS, NRS, SRM, CRM, NIST.

**4.3.1.1.1** Pureza del solvente.

**4.3.1.1.2** Concentración de la solución.

**4.3.1.1.3** Método de preparación reproducible.

**4.3.1.1.4** Aspecto físico.

##### **4.3.2** Criterios analíticos.

**4.3.2.1** Concentración del estándar de calibración que diluido, cubra la amplitud analítica de acuerdo al método de medición y al instrumento de medida.

**4.3.2.2** Trazo de la curva de calibración con las diferentes concentraciones del estándar de calibración.

**4.3.2.3** Cálculos utilizados para relacionar las lecturas analíticas con la concentración del componente medido.

**4.3.2.4** Métodos de medición para los que el estándar ha sido diseñado.

##### **4.3.3** Criterios de estabilidad:

**4.3.3.1** Condiciones de almacenamiento.

**4.3.3.2** Estabilidad del estándar.

**4.3.3.3** Manejo apropiado del estándar para garantizar su estabilidad.

**4.4.1** Las especificaciones del estándar de calibración que contienen el o los componentes químicamente puros, disueltos en un material biológico o en una matriz estabilizadora deberán ser:

**4.4.1.1** Criterios de identidad:

**4.4.1.1.1** Pureza del soluto o solutos comparados con la de un material de referencia certificado.

**4.4.1.1.2** Origen del material biológico o matriz estabilizadora utilizados como diluyentes.

**4.4.1.1.3** Características físico-químicas del material biológico o matriz estabilizadora.

**4.4.1.1.4** Efectos de la matriz diluyente.

**4.4.1.1.5** Aditivos o conservadores adicionados.

**4.4.1.1.6** Concentración de la solución.

**4.4.1.1.7** Método de preparación del estándar.

**4.4.1.1.8** Claridad del estándar.

**4.4.1.1.9** Presentación: Líquido o liofilizado.

**4.4.1.1.10** Si se presenta en forma liofilizada.

**4.4.1.1.10.1** Métodos de liofilización, volumen y líquido para reconstituir el liofilizado.

**4.4.1.1.10.2** Humedad residual en el liofilizado.

**4.4.1.1.10.3** Claridad del estándar reconstituido.

**4.4.2** Criterios analíticos:

**4.4.2.1** Diluciones del estándar de calibración que cubran la amplitud de concentración analítica de acuerdo al método y al instrumento de medición.

**4.4.2.2** Trazo de la curva de calibración.

**4.4.2.3** Cálculos para relacionar las lecturas analíticas con la concentración del componente medido.

**4.4.2.4** Método de medición en el que el estándar de calibración debe utilizarse.

**4.4.3** Criterios para preescisión interlote.

**4.4.3.1** Homogeneidad.

**4.4.3.2** Las diferencias interlote no deben exceder  $\pm 1\%$  del valor de concentración del estándar de calibración en más de 5% de los frascos de un lote.

**4.4.4** Criterios de estabilidad

**4.4.4.1** Condiciones de almacenamiento.

**4.4.4.2** Estabilidad del estándar de calibración en presentación líquida.

**4.4.4.3** Estabilidad del estándar de calibración liofilizado.

**4.4.4.4** Estabilidad del estándar de calibración reconstituido.

**4.4.4.5** Manejo apropiado de las diferentes presentaciones.

**4.4.4.6** Precauciones de seguridad en su manejo si los especímenes biológicos del diluyente, son de origen humano.

**4.5.1** Las especificaciones para los estándares de calibración que son mezclas de especímenes biológicos en los que se realizan mediciones exactas, para asignar valores de concentración a los componentes presentes en ellos, deberán ser:

**4.5.1.1** Criterios de identidad.

**4.5.1.1.1** Origen del espécimen.

**4.5.1.1.2** Características fisicoquímicas.

**4.5.1.1.3** Efectos de matriz en las mediciones.

**4.5.1.1.4** Componentes que contiene.

**4.5.1.1.5** Aditivos o conservadores adicionados.

**4.5.1.1.6** Métodos de preparación.

**4.5.1.1.7** Claridad del estándar.

**4.5.1.1.8** Presentación: Líquido o liofilizado.

**4.5.1.1.9** Si se presenta en forma liofilizada.

**4.5.1.1.9.1** Método de liofilización, volumen y líquido para reconstituir el liofilizado.

**4.5.1.1.9.2** Humedad residual del liofilizado.

**4.5.1.1.9.3** Claridad del estándar reconstituido.

**4.5.2** Criterios analíticos para la asignación de valores a los componentes o el componente, presentes en el estándar de calibración. Los valores de los componentes deben ser similares a los valores normales de esos componentes en humanos o bien los valores de los componentes deben ser similares a los obtenidos en una población de individuos normales, esto es, a valores normales de referencia cuando los estándares se presenten en un solo nivel, cuando se encuentren en dos niveles de concentración; los valores deben corresponder en el nivel I a los valores normales y para el nivel II a valores anormales de pacientes.

**4.5.2.1** Los métodos para asignar los valores deben ser exactos, los cuales vendrán indicados en una carta de valores, así como el método, la temperatura de reacción y el instrumento utilizado en la medición.

**4.5.2.2** La asignación de valores debe realizarse por métodos analíticos especiales, recomendados por el National Bureau of Standards, por la Federación Internacional de Bioquímica Clínica o equivalente.

**4.5.2.3** Las condiciones críticas para la realización de los métodos analíticos deben ser delineadas cuidadosamente.

**4.5.2.4** El valor asignado debe comprobarse en un mismo laboratorio, por lo menos con diez determinaciones.

**4.5.2.5** El valor asignado debe comprobarse en más de un laboratorio de referencia y no en menos de seis.

**4.5.2.6** Los valores asignados así como sus métodos deben estar impresos en los instructivos con todos los datos importantes.

**4.5.3** Criterios para la precisión de los valores asignados.

**4.5.3.1** Estándar de referencia de calibración.

**4.5.3.2** Límite máximo de desviación estándar.

**4.5.3.3** Intervalo de desviación estándar.

**4.5.4** Criterios analíticos.

**4.5.4.1** Diluciones del estándar de calibración para obtener concentraciones que cubran la amplitud analítica, de acuerdo al método de medición y al instrumento de medida.

**4.5.4.2** Trazo de la curva de calibración.

**4.5.4.3** Cálculos para relacionar las lecturas analíticas con la concentración del componente medido.

**4.5.4.4** Método e instrumento de medición.

**4.5.4.5** Interferencias.

**4.5.5** Criterios para precisión intralote.

**4.5.5.1** Homogeneidad.

**4.5.5.2** Las diferencias analíticas intralote no deben exceder  $\pm 1\%$  del valor de concentración del estándar de calibración, en más de 5% de los frascos de un lote.

**4.5.6** Criterios de estabilidad.

**4.5.6.1** Condiciones de almacenamiento.

**4.5.6.2** Estabilidad del estándar de calibración si la forma de presentación es líquida.

**4.5.6.3** Estabilidad del estándar de calibración liofilizado.

**4.5.6.4** Estabilidad del estándar de calibración reconstituido.

**4.5.6.5** La carta de valores debe traer impresa una leyenda donde indique un manejo adecuado del producto y enfatice su procedencia biológica, en su fabricación, así como su aprobación al ser analizados con reactivos autorizados, donde haya resultado no reactivos para Ags HB, VHC y VIH.

**4.5.6.6** Precauciones en su manejo si los especímenes biológicos son de origen humano.

**4.6.1** Instructivo.

Debe cubrir todos los datos importantes para el uso apropiado en los tres grupos de estándares de calibración.

**5. Clasificación de los estándares de calibración**

Los Estándares de Calibración, se dividen en siete grandes grupos:

**5.1** Los que contienen el componente químicamente puro, disuelto en un solvente químicamente puro.

**5.2** Los que contienen el componente químicamente puro, disuelto en un material biológico o matriz estabilizadora.

**5.3** Los que son mezclas de especímenes biológicos en los que se realizan mediciones exactas para asignar valores de concentración a los componentes presentes en ellos.

**5.4** Los que contienen tres componentes químicamente puros en un solvente químicamente puro, ejemplo: estándar de fósforo, calcio y magnesio.

**5.5** Los que contienen dos componentes químicamente puros disueltos en un material biológico o matriz estabilizadora, ejemplo: calibradores de proteínas y albúminas o bilirrubina directa o total.

**5.6** Los que contienen múltiples componentes puros en un material biológico o matriz estabilizadora, ejemplo: multicalibradores.

**5.7** Los que contienen múltiples componentes químicamente puros en un material biológico o matriz estabilizadora con 5 niveles de concentración, ejemplo: equipo de calibradores para la evaluación de linealidad.

**6. Métodos de prueba de los materiales de control**

**6.1** Los criterios de confiabilidad y aceptación del producto final, se deben basar en las pruebas realizadas por el fabricante, el que deberá informar los resultados para los siguientes puntos, indicando el principio utilizado para el ensayo, reactivos y materiales, aparatos e instrumentos (indicando su precisión), preparación y conservación de las muestras, procedimiento, expresión de los resultados (incluir método de cálculo y precisión), forma de reporte:

**6.1.1** Homogeneidad del material.

**6.1.2** Reproducibilidad interlote e intralote.

**6.1.3** Estabilidad del producto final.

**6.1.4** Estabilidad del producto reconstituido de los liofilizados o deshidratados.

**6.1.5** Tiempo óptimo de reconstitución de los liofilizados y deshidratados.

**6.1.6** Precisión y exactitud de los valores asignados a los componentes.

**6.1.7** Especificidad (cuando proceda).

**6.1.8** Sensibilidad (cuando proceda).

**6.1.9** Interferencia (cuando proceda).

**6.1.10** Contenido de humedad en materiales liofilizados (menor de su peso).

**6.1.11** Negativos en las pruebas a virus de: Hepatitis B, Hepatitis C e Inmunodeficiencia Humana en el caso de ser de origen humano.

**6.2** Los métodos de evaluación de cada especificación, deben ser descritos con la correspondiente referencia bibliográfica.

**7. Etiquetado, envasado y embalaje de materiales de control**

Toda la documentación inherente al producto, incluyendo instructivos, especificaciones, resultados, etc., así como el marcado, etiquetado, envasado y embalaje debe estar escrita en español, en forma legible e indeleble y cumplir con las leyendas aplicables establecidas en los artículos 23 y 24 del Reglamento de Insumos para la Salud.

**7.1** Debe especificarse en los marbetes del envase primario y secundario, o bien en el instructivo, que su uso es para pruebas "in vitro" y no para uso interno o externo en humanos o animales. Los marbetes de los sueros normales y los de los sueros patológicos deben diferenciarse.

**7.2** El instructivo deberá indicar claramente que estos materiales no deben utilizarse como estándares de calibración.

**7.3** Cuando los materiales de control tengan valores asignados, el instructivo deberá contener una tabla que indique para cada componente:

**7.3.1** Método de medición.

**7.3.2** Instrumento de medición.

**7.3.3** Valor asignado en unidades tradicionales y unidades SI.

**7.3.4** Límites de  $\pm 2$  DS del valor asignado.

**7.3.5** Coeficiente de variación aceptado.

**7.4** Cuando los materiales de control no tienen valores asignados, el instructivo del producto debe enumerar los componentes presentes en él y si la concentración del(los) componente(s) está(n) en el intervalo normal o patológico.

**7.5** El instructivo deberá especificar claramente, las características, composición y volumen del líquido o medio que debe utilizarse en la reconstitución de los materiales de control liofilizados.

## **8. Concordancia con normas internacionales y mexicanas**

Esta norma no es equivalente con ninguna norma internacional o mexicana.

## **9. Bibliografía**

**9.1** ASC-2 "Calibration Reference Materials in Clinical Chemistry". National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) Professional Associations Government-Industry 1975 771 E. Lancaster Avenue Villanova P.A. 19085 U.S.A.

**9.2** NBS "Standard Reference Materials for Clinical Laboratory Measurements". U.S. Department of Commerce. National Bureau of Standards 1975. Washington D.C. 20234, U.S.A.

**9.3** Michelott F. Lindstrom G. "Standards for the Clinical Laboratory" Journal American Medical Technologist. May-June 1973.

**9.4** Büttner. et al; Part 3 "Calibration and Control Materials". International Federation of Clinical Chemistry, Committee on Standards Quality Control in Clinical Chemistry Recommendations. Clin Chem 1976-22:532.

**9.5** F.D.A. Code Federal Regulations "Good manufacturing practice for medical devices general". 1992-(21) 134.

**9.6** F.D.A. GMF. "Current Good Manufacturing Practice for Medical Devices". 1992 Title 21 Sections 800-134.

**9.7** Radin, N. "What is a Standard?" Clin Chem 1967: 43-55.

**9.8** Kambli, V.B. and Barnett R.N. "Control of accuracy of CAP clinical standards solutions". Am. J. Clin Path 1967-61:912-915.

**9.9** Dharan, M. Control de Calidad en los Laboratorios Clínicos. Editorial Reverté, S.A. 1982-63-70.

**9.10** Barnett, R.N. "Estadística en el Laboratorio Clínico". Editorial Reverté 1983 - Capítulo 11:125-129.

**9.11** Loria, A. Estadística mínima XV. "Definiciones y conceptos de niveles de exactitud y los controles de exactitud". Lab-acta 1992; 137-40.

**9.12** Niño, H. Ph. Food and Drug Administration U.S.A. y Oficina Sanitaria Panamericana "Mejoría de Calidad en el Laboratorio Clínico". 1993; 10-167-179.

**9.13** Norma Técnica No. 140 para la identidad y especificidad de los materiales de control en general para laboratorios de análisis clínicos. Publicada en el **Diario Oficial de la Federación** el lunes 18 de mayo de 1987.

**9.14** Norma Técnica No. 141 para la identidad y especificidad de los estándares de calibración en general para laboratorios de análisis clínicos. Publicada en el **Diario Oficial de la Federación** el lunes 18 de mayo de 1987.

## **10. Observancia de la norma**

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.

Atentamente

México, D.F., a 11 de agosto de 2003.- El Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Ernesto Enríquez Rubio**.- Rúbrica.