

# AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS  
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,

JUNIO 2007 AÑO VII

BOLETÍN ESPECIAL

SUSCRIPCIÓN: [ambitor@cecmec.sld.cu](mailto:ambitor@cecmec.sld.cu)

ISSN 1684-1832

**INFORMACIÓN A LOS LECTORES:** En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 35/2007. Regulación No. 47/2007 Requisitos para la Evaluación del Desempeño de los Diagnosticadores.

REPÚBLICA DE CUBA  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA  
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS  
CECMED

**RESOLUCION No. 35 / 07**

**POR CUANTO:** Por Resolución Ministerial No. 73 de fecha 21 de abril de 1989 se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED, como Unidad Independiente del Sistema Nacional de Salud.

**POR CUANTO:** Por Resolución Ministerial No. 190 de 26 de mayo de 2005 se precisó el objeto social del CECMED, estableciéndose entre otras funciones, las de elaborar y proponer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el control de la calidad de los medicamentos y diagnosticadores.

**POR CUANTO:** Por Resolución Ministerial No. 152 de fecha 29 de diciembre de 1999, el que suscribe fue designado director en funciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

**POR CUANTO:** La Resolución No. 154 del 21 de agosto de 2003, del Ministerio de Salud Pública, dispuso a través del Reglamento para el Registro Sanitario de Diagnosticadores en la República de Cuba que la inscripción de un diagnosticador se autorizará si cumple con lo establecido en la Regulación No. 8 del 2001, Requisitos Generales para el Registro de los Diagnosticadores.

**POR CUANTO:** La citada Regulación No. 8 del 2001 dispone que constituye un requisito para el Registro Sanitario de Diagnosticadores la evaluación del desempeño de cada diagnosticador como demostración de que las características funcionales del mismo responden al propósito para el cual fue diseñado.

**POR CUANTO:** El fallo funcional de un diagnosticador puede resultar en un diagnóstico errado y en consecuencia, indicarse un tratamiento insuficiente, innecesario o demorado, con los

posibles riesgos para la salud del paciente, por lo que resulta necesario establecer los requisitos y el procedimiento adecuado para uniformar la realización del estudio de la evaluación del desempeño y que, de la misma manera constituya una guía para fabricantes y especialistas del laboratorio clínico involucrados en dicho proceso.

**POR TANTO:** En uso de las facultades que me están conferidas

**RESUELVO**

**PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor la Regulación No. 47/2007 Requisitos para la Evaluación del Desempeño de los Diagnosticadores, la cual se anexa a la siguiente Resolución.

**SEGUNDO:** La Regulación 47/2007 resulta de aplicación a todos los diagnosticadores que se comercialicen en el país, sean de producción nacional o de importación.

**NOTIFIQUESE,** a Empresa de Producción de Biológicos "Carlos J. Finlay" (EPM CJF), Centro de Inmunoensayo, Centro Nacional de Biopreparados, Centro de Isótopos, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Laboratorios (DAVIH), Laboratorio de Anticuerpos y Biomodelos Experimentales, Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Sancti Spiritus, Centro de Inmunología Molecular, EMCOMED, MEDICUBA, EMIAT, EMIDICT, QUIMEFA, TECNOIMPORT, SERVICEX Departamento 4. FARMACUBA, CIMAB, S.A. HEBER BIOTEC, S.A. NEJRONIC, S.A. TECNOSUMA INTERNACIONAL, S.A., GCATE, Merck, S.A., Roche Interamericana, S.A., CPM Científica, AGEM SEPPIM, SCANCO, Eurotrade World Commerce, S.L. BIOMERIEUX, S.A., DAILAB, bio tecnología industrial, NEGinter, VEDALAB, SPINREACT.

**PUBLIQUESE,** en el *Ámbito Regulador* del CECMED.

**ARCHIVESE,** el original de la presente resolución de disposiciones Jurídicas de la entidad.

Dada en Ciudad de La Habana a los 22 días del mes de mayo del 2007.

Año 49 de la Revolución.

Dr. Rafael Pérez Cristiá  
**Director**

**CONTENIDO**

1. GENERALIDADES .....	1
2. DEFINICIONES .....	1
3. REQUISITOS GENERALES A TENER EN CUENTA PARA LA EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES. ....	3
4. REQUISITOS METODOLÓGICOS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
5. REQUISITOS TÉCNICOS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
5.1 DESEMPEÑO ANALÍTICO .....	4
5.2 DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO O CLÍNICO.....	6
6. CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS .....	7
6.1 ENSAYOS CUALITATIVOS .....	7
6.2 ENSAYOS CUANTITATIVOS .....	7
6.3 OTROS REQUISITOS A CONSIDERAR .....	8
7. REQUISITOS ESPECÍFICOS POR TIPOS DE PRODUCTOS .....	8
7.1 DESEMPEÑO DE LOS CALIBRADORES.....	9
7.2 DESEMPEÑO DE LOS CONTROLADORES .....	9
7.3 DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES BASADOS EN TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR PARA LA DETECCIÓN DE AGENTES INFECCIOSOS.....	10
7.4 DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES PARA AUTOENSAYO .....	11
7.5 DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES RELACIONADOS CON EL PESQUISAJE, DIAGNÓSTICO, CONFIRMACIÓN, PRONÓSTICO O SEGUIMIENTO DE INFECCIONES RELACIONADAS CON EL VIH (I Y II), HTLV (I Y II), VHB Y VHC .....	12
7.6 DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES PARA USO EN INMUNOHEMATOLOGÍA. ....	14
8. USO DE GUÍAS, NORMAS U OTROS DOCUMENTOS DE RECONOCIMIENTO INTERNACIONAL ...	14
9. BIBLIOGRAFÍA.....	14
ANEXO 1. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores para el pesquisaje de anticuerpos al VIH-1/2 y al HTLV I/II. ....	16
ANEXO 2. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores para el pesquisaje de anti-VHC y HBsAg.....	15
ANEXO 3. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores para el estudio de ácidos nucleicos (NAT) del VIH-1/2 y el HTLV I/II. ....	0
ANEXO 4. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores para el estudio de ácidos nucleicos (NAT) del VHC y el VHB. ....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

ANEXO 5. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los ensayos rápidos para la detección de anticuerpos al VIH 1-2, HTLV I/II, VHC, al HBsAg y al anti-HBc .....1

ANEXO 6. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los ensayos de confirmación de anticuerpos al VIH 1-2 y HTLV I/II .....1

ANEXO 7. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los ensayos complementarios y de confirmación de anti-VHC y HBsAg ..... ;ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

ANEXO 8. criterios utilizados para la evaluación del desempeño de los ensayos para la detección de antígeno p24 del VIH 1.....2

## 1. GENERALIDADES

Demostrar que un diagnosticador responde al propósito por el cual fue diseñado, es uno de los requisitos establecidos en Cuba para la inscripción de este tipo de productos en el Registro Sanitario de los Diagnosticadores. Para ello, no basta con que el fabricante evalúe las características funcionales del diagnosticador en sus propias instalaciones, sino que es necesario e indispensable que un laboratorio no comprometido con el mismo realice una adecuada evaluación del desempeño del diagnosticador que corrobore estas características y emita un informe con los resultados de este estudio, el cual será presentado a la Autoridad Nacional Reguladora en el Expediente de Registro correspondiente.

Actualmente la base reguladora para los diagnosticadores no contiene ningún documento que establezca los requisitos específicos que deben tenerse en cuenta para realizar la evaluación del desempeño ni el proceder para llevar a cabo la misma. Tampoco están definidos los requisitos específicos según los diferentes tipos de diagnosticadores, fundamentalmente los de aquellos cuya falla funcional pudiera implicar un daño potencial para la salud del ser humano. De lo anterior se exceptúan los diagnosticadores que se utilizan en inmunohematología, cuyos requisitos mínimos se establecieron en la Resolución no. 5/97 Recomendaciones para la Evaluación de los Diagnosticadores para uso en Inmunohematología.

El objetivo de este documento es establecer una serie de definiciones, requisitos y procedimientos que guíen tanto al fabricante como al Laboratorio clínico, en la realización de la evaluación del desempeño de aquellos diagnosticadores que se utilicen en el Sistema Nacional de Salud, ya sean de producción nacional o de importación. También debe ser utilizada por el fabricante durante la etapa de diseño y desarrollo del diagnosticador. Esta Regulación complementa y amplía lo establecido en la Regulación vigente sobre los Requisitos Generales para el Registro Sanitario de los Diagnosticadores en Cuba.

Para la elaboración de esta regulación se tuvieron en cuenta documentos publicados por las Autoridades Reguladoras correspondientes de los Estados Unidos, Canadá, Australia, del Reino Unido, de la Comunidad Europea y de la Organización Mundial de la Salud, convenientemente adaptados. Por otra parte se revisaron normas, estándares y guías relacionadas con este tema, emitidas por otros organismos internacionales.

Aunque estos requisitos representan la posición actual del CECMED en el tema de la evaluación del desempeño de los diagnosticadores, fundamentalmente como premisa para la autorización de comercialización de estos productos en el país, si el fabricante decidiera aplicar algún procedimiento alternativo a los aquí expuestos, podría discutir estos aspectos con el CECMED y presentar la evidencia documentada que demuestre la validez de sus planteamientos.

## 2. DEFINICIONES

La mayoría de los términos que se utilizan en esta Regulación están definidos en la Norma Cubana NC 376:2004 Terminología sobre Laboratorio Clínico y Diagnosticadores. No obstante, con vistas a facilitar la comprensión de este documento se incluyen

en este apartado, junto con otras definiciones que no son objeto de la mencionada Norma Cubana.

**2.1 Analito:** Componente de una magnitud medible. Sustancia de la muestra ensayada que va ser determinada (NC 376:2004, 3.1.58).

**2.2 Autoensayo:** Acción y efecto de aplicarse un procedimiento analítico a sí mismo.

**NOTA:** Generalmente se utiliza en el hogar o en otro sitio no relacionado con el laboratorio especializado (NC 376:2004, 3.2.12).

**2.3 Calibrador:** Material de referencia cuyo valor es utilizado como variable independiente en una función de calibración o para establecer las relaciones de medición de un diagnosticador (NC 376:2004, 3.1.16).

**2.4 Característica de desempeño o funcional:** Propiedad de un procedimiento de medición o de un diagnosticador a la que se puede asignar un valor obtenido experimentalmente.

**EJEMPLO:** Sensibilidad analítica, límite de detección, sesgo, imprecisión, especificidad (NC 376:2004, 3.1.28).

**2.5 Confirmación:** Ensayo que se utiliza para confirmar los resultados obtenidos en una prueba y que proporciona un resultado definitivo.

**2.6 Controlador o control:** Material de referencia usado para los propósitos de control interno de la calidad o la evaluación externa de la calidad (NC 376:2004, 3.1.24).

**2.7 Desempeño de un diagnosticador:** Conjunto de propiedades de un diagnosticador relativas a su idoneidad para el uso previsto (NC 376:2004, 3.2.21).

**2.8 Desviación:** Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales negligentes o aleatorias que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso (NC 376:2004, 3.3.25).

**2.9 Diagnóstico:** Reconocimiento o exclusión de una enfermedad o condición específica en una población sintomática.

**2.10 Ensayo diagnóstico:** Medición, análisis o examen de un espécimen con el propósito del diagnóstico, la prevención o el seguimiento de alguna enfermedad o para la evaluación del estado de salud de un paciente (NC 376:2004, 3.1.5).

**NOTA:** Un ensayo diagnóstico puede ser cualitativo, cuantitativo o semicuantitativo.

**2.11 Estándar de referencia:** Mejor método disponible para establecer la presencia o ausencia de la condición de interés.

**NOTA:** Puede ser un único método o una combinación de métodos, puede incluir ensayos de laboratorio, imagenología y patología, así como el seguimiento clínico de los individuos.

**2.12 Especificidad clínica:** Proporción de muestras negativas (no reactivas) correctamente identificadas por la prueba empleada (NC 376:2004, 3.1.40).

- 2.13 Evaluación del desempeño:** Estudio que se realiza con el objetivo de demostrar que las características funcionales o de desempeño del diagnosticador responden al propósito para el cual fue diseñado (NC 376:2004, 3.2.22).
- 2.14 Exactitud:** Concordancia estrecha entre el resultado de una medición y el valor verdadero de la misma (NC 376:2004, 3.1.29).
- 2.15 Especificidad analítica o selectividad:** Posibilidad del procedimiento de medir el analito en una forma que esté libre de interferencias por parte de otros componentes de la muestra que se está examinando (NC 376:2004, 3.1.36).
- 2.16 Imprecisión:** Dispersión de los resultados independientes de mediciones obtenidas bajo condiciones especificadas
- NOTA:** Usualmente se expresa como desviación estándar o varianza o como coeficiente de variación (NC 376:2004, 3.1.31).
- 2.17 Investigador:** Persona responsable de la ejecución de la evaluación del funcionamiento o de desempeño en un centro determinado.
- 2.18 Interferencia:** Efecto de factores o sustancias (otras que no son específicas de la reacción) que desvían los resultados.
- NOTA:** Este término debe diferenciarse de la "reactividad cruzada", el cual se refiere solamente a sustancias (otras que no son el analito, el antígeno marcado y el anticuerpo) que interfieren con la reacción de unión debido a similitudes estéricas (NC 376:2004, 3.1.37).
- 2.19 Intervalo de referencia:** Intervalo central del 95 % de la distribución de los valores de referencia.
- NOTA 1:** Este término sustituye a otros utilizados incorrectamente tales como "intervalo normal".
- NOTA 2:** Es convención arbitraria pero común definir el intervalo de referencia como el intervalo central del 95 %. En casos particulares puede ser más apropiado otro tamaño o una posición asimétrica del intervalo de referencia (NC 376:2004, 3.1.50).
- 2.20 Linealidad:** Posibilidad de que el procedimiento analítico produzca resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra (NC 376:2004, 3.1.35).
- 2.21 Límite de detección o detectabilidad:** Nivel más bajo del analito que pueda detectarse, pero no necesariamente determinado en forma cuantitativa, empleando un método específico bajo las condiciones experimentales exigidas.
- NOTA:** Este término generalmente se expresa en términos de concentración del analito (NC 376:2004, 3.1.47).
- 2.22 Límite de cuantificación:** Concentración más baja del analito en la muestra, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables cuando se emplea el procedimiento exigido.
- NOTA:** En muchos casos el límite de cuantificación es aproximadamente el doble del límite de detección (NC 376:2004, 3.1.48).
- 2.23 Literatura interior:** Cualquier material impreso, escrito o gráfico que acompañe a un diagnosticador sin estar fijado a él y que contenga instrucciones para su uso (NC 376:2004, 3.2.15).
- 2.24 Material de Referencia:** Material o sustancia del cual uno o más de sus valores propios son suficientemente homogéneos y están bien establecidos para ser usados para la calibración de un instrumento, la evaluación de un método de medición, o para la asignación de valores a los materiales.
- NOTA:** En el contexto de este documento es aplicable a materiales de referencia asociados a diagnosticadores, componentes, materias primas y reactivos químicos, incluyendo paneles de sueros, de células y otras muestras clínicas caracterizadas, utilizadas en el control de la calidad (NC 376:2004, 3.1.13).
- 2.25 Muestra:** Una o más partes tomadas de un sistema y destinadas a proveer información sobre el mismo, generalmente utilizada para la decisión sobre el sistema.
- NOTA:** Puede aplicarse a las muestras de laboratorio procedentes de algún sistema del cuerpo humano para fines de análisis, conocida también como espécimen, y a las muestras tomadas para control de la calidad en cualquier paso del proceso productivo (NC 376:2004, 3.1.82).
- 2.26 Matriz:** Todos los componentes del sistema de ensayo, excepto el analito (NC 376:2004, 3.1.55)
- 2.27 Prueba rápida:** Ensayo que sólo puede ser utilizado individualmente o en una serie corta y que ha sido diseñado para proporcionar un resultado inmediato a la cabecera del paciente.
- 2.28 Precisión intermedia:** Concordancia de las mediciones de un mismo analito llevadas a cabo bajo condiciones estipuladas entre las condiciones de repetibilidad y reproducibilidad.
- NOTA:** las condiciones de la precisión intermedia son representativas del uso actual, incluyendo el mismo procedimiento de medición y el mismo local por un periodo de tiempo mayor.
- 2.29 Pronóstico:** Predicción en una etapa temprana, de la gravedad y posible resultado de una enfermedad o condición determinada.
- 2.30 Pesquisaje:** Examen masivo de una población para detectar la presencia de un analito o de alguna enfermedad (NC 376:2004, 3.1.8).
- 2.31 Precisión:** Grado de concordancia entre los resultados de los análisis individuales.

- NOTA:** Como no tiene un valor numérico, se prefiere el uso del término imprecisión (NC 376:2004, 3.1.30).
- 2.32 Prevalencia:** Proporción de individuos infectados o enfermos en un momento dado en el total de la población estudiada (NC 376:2004, 3.1.44).
- 2.33 Reactividad cruzada:** Capacidad de que otras sustancias diferentes al analito se unan al reactivo y capacidad de que otras sustancias diferentes al reactivo se unan al analito (NC 376:2004, 3.1.38).
- 2.34 Recuperación:** Cantidad del analito medido en el ensayo, expresado como el porcentaje de la cantidad del analito originalmente presente en la muestra (NC 376:2004, 3.1.49).
- 2.35 Repetibilidad:** Precisión del procedimiento cuando es repetido por el mismo analista bajo el mismo conjunto de condiciones (reactivos, equipos, graduaciones y laboratorio) y dentro de un lapso breve (NC 376:2004, 3.1.32).
- 2.36 Reproducibilidad:** Precisión del procedimiento cuando se efectúa bajo condiciones diferentes (analistas, equipos, momentos, laboratorios) con muestras supuestamente idénticas (NC 376:2004, 3.1.33).
- 2.37 Robustez o fortaleza:** Capacidad del procedimiento de producir resultados analíticos con exactitud y precisión aceptables bajo variadas condiciones (NC 376:2004, 3.1.34).
- 2.38 Rotulado:** Toda información impresa, escrita o gráfica o de otro tipo, adherida o que acompañe a un diagnosticador, incluidas las etiquetas sobre cualquiera de sus envases o envolturas y la literatura interior (NC 376:2004, 3.2.13).
- 2.39 Seguimiento:** Proceso de evaluación periódica con frecuencia y duración variables de un estado o condición (NC 376:2004, 3.1.9).
- 2.40 Sensibilidad analítica:** Capacidad del procedimiento de prueba de registrar pequeñas variaciones de la concentración.
- NOTA:** Se debe evitar el uso del término de forma más general, es decir, abarcando el límite de detección y/o cuantificación (NC 376:2004, 3.1.39).
- 2.41 Sensibilidad clínica:** Proporción de muestras positivas (reactivas) correctamente identificadas por la prueba empleada (NC 376:2004, 3.1.41).
- 2.42 Sensibilidad funcional:** Menor valor de cantidad que puede ser obtenido con una imprecisión determinada necesaria para el uso clínico.
- Nota:** ejemplo: la menor concentración de la hormona TSH que puede ser medido con un CV del 20% es 0,5 mUI/L, este CV es necesario para las mediciones de TSH.
- 2.43 Sesgo de las mediciones:** Diferencia entre los resultados esperados de la medición y el valor real o un valor de referencia aceptado de la medición (NC 376:2004, 3.1.51).
- 2.44 Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT):** En el contexto de este documento el término «NAT» es utilizado para las pruebas de detección y/o cuantificación de ácidos nucleicos ya sea por amplificación de una secuencia objetivo, por amplificación de una señal o por hibridación.
- 2.45 Valor predictivo positivo:** Probabilidad que tiene un individuo de estar infectado o enfermo, cuando el resultado del ensayo que se le practicara ha resultado reactivo o positivo (NC 376:2004, 3.1.42).
- 2.46 Valor predictivo negativo:** Probabilidad que tiene un individuo de no estar infectado o enfermo, cuando el resultado del ensayo es no reactivo o negativo (NC 376:2004, 3.1.43).
- 2.47 Valor de corte:** Título ubicado en una zona intermedia entre aquellas donde se ubican los resultados reactivos (positivos) y los no reactivos (negativos).
- NOTA:** Se utilizan los términos “valor de corte positivo”, definido como el valor al cual una proporción definida de los resultados son positivos (ej: 95%) y “valor de corte negativo” definido como el valor al cual una proporción similar de los resultados son negativos (NC 376:2004, 3.1.45).
- 2.48 Veracidad:** Concordancia entre el valor medio obtenido a partir de un gran número de resultados de mediciones y un valor de referencia aceptado (NC 376:2004, 3.1.52).
- 2.49 Zona gris:** Franja de resultados ubicada inmediatamente por debajo del valor de corte de la prueba.
- NOTA:** El ancho de la zona gris es la diferencia entre el valor de corte positivo y el valor de corte negativo (NC 376:2004, 3.1.46).
- 3. REQUISITOS GENERALES A TENER EN CUENTA PARA LA EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES.**
- 3.1** El diagnosticador a evaluar será comparado con otro que tenga una aplicación similar y/o con el método o estándar de referencia establecido, los cuales se utilizarán además para caracterizar las muestras que se utilicen en la evaluación. También se podrá utilizar en casos de que se requiera y sea de mayor utilidad un criterio diagnóstico específico.
- 3.2** Los diagnosticadores que se utilicen en la evaluación deberán estar registrados por las Autoridades Reguladoras competentes y/o contarán con un reconocimiento internacional.
- 3.3** El diagnosticador se evaluará bajo las mismas condiciones en que será utilizado. Se tendrán en cuenta diversos factores como: muestras biológicas, analistas, equipos, condiciones ambientales, instalaciones (consultorios, laboratorios del nivel primario, secundario o terciario), entrenamiento específico, entre otros.

- 3.4 Las evaluaciones del desempeño o del funcionamiento se realizarán teniendo en cuenta muestras de la población cubana, siempre y cuando el CECMED lo estime necesario.
- 3.5 Se deberá tener en cuenta en qué tipo o tipos de muestra(s) biológica(s) se puede realizar la determinación (orina, saliva, sangre, suero, plasma, heces, etc) y deberán demostrarse las características de desempeño en la muestra o en cada uno de las muestras biológicas, según corresponda.
- 3.6 Para la toma de muestras se deberán tener en cuenta las variables biológicas o fisiológicas que son componentes de la variabilidad en la fase pre-analítica. Dentro de las mismas existen algunas que son controlables (dieta, ejercicio) y otras no controlables (sexo, edad, raza, ritmo circadiano, fiebre).
- 3.7 En el caso de que el diagnosticador incluya calibradores y/o controladores, deberá asegurarse la trazabilidad de los valores asignados con respecto a los materiales de referencia reconocidos internacionalmente. La evaluación de estos componentes se describe en los apartados 7.1 y 7.2 respectivamente.
- 3.8 En el caso de que los resultados se expresen numéricamente se utilizará el Sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, se podrá justificar el uso de otras unidades de medición reconocidas o de uso rutinario, por consideraciones de seguridad, familiaridad o por la práctica clínica, siempre y cuando se aclare en la Literatura interior la unidad establecida por el SI.
- 3.9 Se podrá hacer referencia a características funcionales o de desempeño que ya hayan sido evaluadas para productos similares y que estén disponibles en la literatura científica, siempre y cuando se fundamente la similitud de los productos (igual aplicación y principio del método).
- 3.10 Las características de desempeño que se evaluarán durante el estudio, serán aquellas que se consideren de utilidad para avalar el desempeño del diagnosticador, para lo cual se deberá tener en cuenta el tipo de ensayo (cualitativo o cuantitativo) y la aplicación del producto (diagnóstico, pesquiasaje, pronóstico, seguimiento, confirmación o complementario de un diagnóstico).
- 3.11 Si se identifican resultados discrepantes de un ensayo durante una evaluación, deberán resolverse hasta donde sea posible, por ejemplo: evaluando la muestra discrepante por sistemas de ensayos adicionales, utilizando métodos o marcadores alternativos, revisando el estado clínico y el diagnóstico del paciente y, analizando muestras de seguimiento.
- 3.12 Los resultados de los estudios de la evaluación del desempeño deberán ser evaluados utilizando métodos estadísticos apropiados y cumpliendo con las Buenas Prácticas Estadísticas.
- 3.13 El personal que lleve a cabo la evaluación del desempeño del diagnosticador deberá tener conocimiento y cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico.

#### 4. REQUISITOS METODOLÓGICOS

- 4.1 El procedimiento general mediante el cual el investigador del Laboratorio Clínico o el fabricante, según proceda, llevará a cabo la evaluación del desempeño de los diagnosticadores se describe en la Norma Cubana NC-EN 13612:2006 Evaluación del funcionamiento de los diagnosticadores.
- 4.2 Esta Norma Cubana deberá cumplirse independientemente del tipo de diagnosticador de que se trate.

#### 5. REQUISITOS TÉCNICOS

A continuación se definen una serie de características de desempeño que deberán ser evaluadas para los diagnosticadores, según corresponda. Estos requisitos se subdividen en *Desempeño analítico* y en *Desempeño diagnóstico o clínico*.

##### 5.1 DESEMPEÑO ANALÍTICO

Se denomina *desempeño analítico* a la evaluación de las características de desempeño relacionadas con variables metrológicas aplicadas a los diagnosticadores. En el apartado 2 (Definiciones) de la presente Regulación se definen los conceptos metrológicos de estos términos. En este apartado se definen como características de desempeño de los diagnosticadores.

###### 5.1.1 Precisión

Es un concepto cualitativo, no existe un valor cuantitativo asociado con este término.

Representa el error aleatorio en una serie de mediciones a partir de una muestra homogénea. El término imprecisión es una característica cuantitativa inversamente proporcional a la precisión, por lo que puede ser evaluado como la desviación estándar.

La imprecisión (desviación estándar) de las mediciones repetidas (réplicas) depende de aquellas variables que afectan la medición. Los siguientes términos son los que han sido definidos para representar la precisión en diferentes condiciones:

- a. **Repetibilidad:** es la precisión dentro de la corrida, donde las variables controlables se mantienen constantes.
- b. **Precisión intermedia:** es la precisión dentro del laboratorio donde se estudian los factores o condiciones que afectan los resultados de la medición, por lo que solo tiene sentido cuando los mismos son especificados.
- c. **Reproducibilidad:** es la precisión entre laboratorios, donde las variables controlables varían entre los laboratorios.

Factores como el analista/operador, instrumento de medición, lote de reactivo, material de calibración, local, condiciones ambientales y el tiempo, contribuyen a la medición de la imprecisión bajo condiciones de reproducibilidad.

###### 5.1.2 Exactitud

Es un concepto cualitativo, no existe un valor cuantitativo asociado con este término. Tiene dos significados:

- Error asociado con los resultados de mediciones individuales: es la diferencia entre el resultado y el valor verdadero asignado a la muestra, que incluye el error sistemático (desviación) y el error aleatorio (imprecisión). Así, la exactitud del resultado es una combinación de la veracidad y la precisión.
- Error asociado con el sistema de medición: es la diferencia entre el promedio de un gran número de mediciones de una misma muestra y el valor verdadero asignado a la misma. El error asociado con el promedio de las mediciones resultantes solo incluye el error sistemático (desviación), por lo que está relacionado con el término veracidad.

Para resolver la utilización irregular de este término, se ha reservado su uso para los resultados de mediciones individuales. Como la exactitud es un concepto cualitativo, se puede expresar la inexactitud en términos de incertidumbre de la medición (5.1.9).

### 5.1.3 Veracidad

Es un concepto cualitativo, no existe un valor cuantitativo asociado con este término.

En este contexto se utiliza para representar la carencia de error sistemático en una serie de mediciones de una muestra homogénea. El término desviación es una característica cuantitativa inversamente proporcional a la veracidad, por lo que puede ser evaluado. Esto requiere de un procedimiento o material de referencia que sea utilizado para asignar el valor verdadero de la medición.

Generalmente se realizan experimentos de **Recuperación (2.34)** para evaluar la veracidad.

### 5.1.4 Especificidad analítica

Describe la habilidad del proceso de medición de detectar o medir solamente el analito en presencia de otras sustancias presentes en la muestra.

Esta especificidad se ve afectada fundamentalmente por sustancias que producen interferencias u otras que tienen reactividad cruzada con el analito en cuestión. Estas sustancias deben ser evaluadas a valores de concentraciones clínicamente relevantes.

- a. **Interferencias:** Es el efecto de un componente externo (o grupo de componentes) o de una condición fisiológica, sobre la exactitud del ensayo de medición. Ejemplos: medicamentos ingeridos u otras sustancias y condiciones fisiológicas variables.
- b. **Reactividad cruzada:** Es un tipo de interferencia que se da fundamentalmente en los procedimientos inmunoquímicos. Es el efecto de sustancias relacionadas con el analito que puede dar resultados falsos positivos. Para ello se estudian a determinadas concentraciones, los analitos o metabolitos relacionados o con estructura molecular similar al analito que se desea determinar y su influencia en los resultados.

En caso de que se demuestre que existe reactividad cruzada o interferencias se especifica, siempre que proceda, a partir de que

valor de la concentración de la sustancia o analito relacionado se manifiesta la misma.

### 5.1.5 Sensibilidad analítica

Representa la más pequeña diferencia en la concentración que puede ser medida con adecuada confianza.

Indica la habilidad del procedimiento de medición de discriminar entre dos niveles del analito que se está midiendo. No obstante, como este término no se considera una característica de desempeño útil para muchos diagnosticadores, su uso no se ha fomentado. La sensibilidad analítica de un sistema de medición es la inclinación de la curva de calibración.

Cuando no se utiliza este término se hace referencia al límite de detección (3.1.6) y/o límite de cuantificación (3.1.7), aunque no significan lo mismo.

El término sensibilidad funcional (2.42) ha comenzado a ser ampliamente utilizado para caracterizar la capacidad de los inmunoensayos de satisfacer los requerimientos médicos en la medición de concentraciones muy bajas de ciertas hormonas. Este término tiene la intención de describir la menor concentración que puede ser medida con la precisión intermedia requerida para ciertas hormonas.

### 5.1.6 Límite de detección

Describe el menor valor del analito que el diagnosticador puede detectar con un nivel de confianza especificado.

### 5.1.7 Límite de cuantificación

Describe el menor valor del analito que el diagnosticador puede medir cuantitativamente con una determinada incertidumbre de medición.

### 5.1.8 Linealidad

No existe un valor cuantitativo asociado a este término. Es un atributo del sistema de medición que describe la capacidad de que los resultados medidos formen una línea recta con respecto a los valores asignados de la muestra, en un rango determinado del analito. Generalmente la linealidad de los resultados medidos es evaluada después de que se ha aplicado algún algoritmo de linealidad.

### 5.1.9 Incertidumbre de la medición

Es el error total que puede afectar el resultado, al cual contribuyen el error sistemático y el aleatorio. Se plantea que la fuente de error no es importante para el destinatario del resultado medido, porque es el efecto neto de todos los errores lo que determina la inexactitud del resultado.

El concepto puede utilizarse en las aplicaciones que involucran comparación de los resultados de los pacientes con los intervalos de referencias biológicas y los valores de corte de riesgo establecidos a partir de estudios clínicos. Sin embargo, el error aleatorio es generalmente más importante que el error sistemático para las aplicaciones que involucran el seguimiento de cambios en el tiempo de una condición determinada de un paciente donde el valor se compara con el valor anterior.

Los laboratorios deben conocer los tipos de errores asociados con sus procedimientos de medición, los cuales deben ser minimizados y controlados para que el resultado de la evaluación del desempeño de los diagnosticadores sea lo más verídico posible.

## 5.2 DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO O CLÍNICO

Se denomina *desempeño diagnóstico o clínico* cuando se evalúan características de desempeño que implican un número de muestras biológicas estadísticamente significativas. Este estudio es necesario para demostrar la relación entre el resultado y la condición clínica del paciente.

**NOTA:** Se denomina también **EXACTITUD DIAGNÓSTICA**, cuando se comparan los resultados del diagnosticador que se está evaluando con el resultado del estándar de referencia establecido.

### 5.2.1 Pruebas de concordancia

Se conoce con diferentes nombres, *estudios de comparación, comparación de métodos, pruebas de eficiencia*, entre otros. En cualquier caso se refiere a estudios comparativos en los cuales una serie de muestras de pacientes o individuos son analizadas con el diagnosticador en estudio y con el diagnosticador o método de referencia con el que se compara. Se recomienda que se utilice un número de muestras estadísticamente significativa, que deben oscilar entre 50 y 100 en dependencia del tipo y la aplicación del producto y cuyas concentraciones se encuentren distribuidas en un rango clínicamente relevante.

Cuando son muy similares los dos diagnosticadores, por ejemplo con un mismo valor de corte, se puede establecer una comparación en cuanto al desempeño de los mismos. Se dan casos, como por ejemplo, en los inmunoensayos donde existe una variabilidad en la reactividad de los anticuerpos, lo cual es una limitación para hacer comparaciones del desempeño, en este caso se recomienda tener en cuenta el método de referencia aceptado.

Si existen marcadas diferencias entre la metodología o tecnología del diagnosticador que se está ensayando con el que se compara, o si existen discrepancias en los resultados, se recomienda que se emplee también un método de referencia reconocido.

Las pruebas de concordancia es una vía de obtener la imprecisión del comportamiento del diagnosticador en la práctica. Debe tenerse en cuenta que las muestras que se utilicen tengan una concentración de analito en un rango clínicamente útil y que abarquen todo el rango de medición.

Para hacer la comparación se utilizan métodos estadísticos y se determina el índice de correlación.

### 5.2.2 Especificidad diagnóstica o clínica

Es una indicación de cuán efectivo es el diagnosticador en identificar a los individuos que no tienen una enfermedad o condición en particular.

### 5.2.3 Sensibilidad diagnóstica o clínica

Es una indicación de cuán eficiente es el diagnosticador en identificar a los individuos que tienen una enfermedad o una condición en particular.

**NOTA:** Es importante tener en cuenta que cuando existe un “estándar perfecto” o un estado clínico bien definido, el valor de sensibilidad y especificidad diagnóstica que se determina es real. Sin embargo, en los casos en que exista un “estándar imperfecto” o no esté bien definido el estado clínico, no es apropiado utilizar estos términos, en su lugar se determina la concordancia.

### 5.2.4 Prevalencia

Es la proporción de individuos infectados o enfermos en un momento dado en el total de la población estudiada. Los datos de prevalencia de una infección se obtienen por áreas y para cada momento en el tiempo, generalmente en grandes muestreos epidemiológicos.

Este término no tiene un gran significado para demostrar el desempeño del diagnosticador, pues su valor es independiente del ensayo. No obstante, es útil en los casos de que el fabricante declare como aplicación del diagnosticador su uso en estudios epidemiológicos o para el pesquaje de la población.

### 5.2.5 Valor predictivo positivo

Es la probabilidad de estar infectado o enfermo que tiene un individuo, cuando el resultado del ensayo ha sido positivo o reactivo. Es la proporción de individuos con resultados positivos o reactivos correctamente diagnosticados por el ensayo.

Tiene en cuenta la sensibilidad y especificidad clínica de un diagnosticador y además varía en dependencia de la prevalencia de la infección en el área donde se usará y en un tiempo determinado.

### 5.2.6 Valor predictivo negativo

Es la probabilidad de no estar infectado o enfermo que tiene un individuo, cuando el resultado del ensayo ha sido negativo o no reactivo. Es la proporción de individuos con resultados negativos o no reactivos correctamente diagnosticados por el ensayo.

Tiene en cuenta la sensibilidad y especificidad clínica de un diagnosticador y además varía en dependencia de la prevalencia de la infección en el área donde se usará y en un tiempo determinado.

### 5.2.7 Proporción de probabilidad de un diagnóstico positivo

Representa la probabilidad de que un resultado positivo será observado en una población infectada comparada con la probabilidad de que ese mismo resultado será observado en una población no infectada. Puede ser expresado por: la razón entre la división de los verdaderos positivos (VP) y la suma de los VP más los falsos negativos (FN) y la división de los falsos positivos (FP) y la suma de los FP más los verdaderos negativos (VN). El ensayo será más útil mientras mayor sea este valor y viceversa. Un ejemplo de la interpretación de este valor es el siguiente: si el valor da 5, significa que por cada 1% de individuos no infectados pero que el resultado es positivo, el 5% de los individuos infectados resultarán positivos.

Aunque esta característica no es comúnmente reportada en la literatura científica ni en el rotulado del diagnosticador, puede ser una herramienta valiosa para comparar la exactitud diagnóstica del diagnosticador con el estándar de referencia establecido; y no depende de la prevalencia de la infección.

### 5.2.8 Proporción de probabilidad de un diagnóstico negativo

Representa la probabilidad de que un resultado negativo será observado en una población infectada comparada con la probabilidad de que ese mismo resultado será observado en una población no infectada. Puede ser expresado por: la razón entre la división de los falsos negativos (FN) y la suma de los verdaderos positivos (VP) más los FN y la división de los verdaderos negativos (VN) y la suma de los más los falsos positivos (FP) más los VN. También puede ser determinado por falsos negativos/verdaderos negativos. El ensayo será más útil mientras mas se acerque a 0 y viceversa. Un ejemplo de la interpretación de este valor es el siguiente: si el valor da 2,5 significa que por cada falso negativo se observan 2,5 verdaderos negativos.

## 6. CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS

- a. En dependencia del tipo de ensayo (cualitativo o cuantitativo) se evaluarán unas u otras de las características de desempeño descritas en el apartado 5, según proceda. En ocasiones podrá determinarse una misma característica independientemente del tipo de ensayo, no obstante deberá tenerse en cuenta que las interpretaciones y los procedimientos son diferentes.
- b. Se deberán tener en cuenta adicionalmente otras características de desempeño específicas en dependencia del tipo de diagnosticador, siempre y cuando aporten información útil relacionada con el desempeño del mismo, pues pueden existir casos excepcionales en que no procedan algunas de las características definidas. Estas características se encuentran definidas en normas, estándares o guías internacionales que se han elaborado por tipos de productos y las cuales deberán tenerse en cuenta para llevar a cabo los estudios de la evaluación del desempeño de los diagnosticadores, según se describe en el apartado 8 de la presente Regulación.

### 6.1 ENSAYOS CUALITATIVOS

Siempre que el resultado se exprese en forma binaria (sí/no, detectable/no detectable o positivo/negativo) se considera que es un ensayo de este tipo, aunque el ensayo sea semicuantitativo.

Las características analíticas que deben evaluarse, siempre que procedan, son:

- 6.1.1 Valor de corte:** Es la concentración específica del analito en la muestra que distingue un resultado positivo de uno negativo. Podrá definirse un único valor o un valor de corte positivo y uno negativo. En este último caso se define como valor de corte positivo el valor al cual un porcentaje o una porción (ej: 95%) de los resultados son positivos y viceversa para el valor de corte negativo. También se define la zona gris, que es la diferencia entre ambos valores donde los resultados no son reproducibles.  
También se ha definido el cálculo del valor de corte como el promedio de los resultados negativos más 2 ó 3 desviaciones estándar de los mismos. El valor de corte deberá elegirse de manera que asegure las características más adecuadas del ensayo para el uso del diagnosticador.

Se recomienda que una vez que se tenga este valor se estime el desempeño cercano a este nivel de corte (25 % por encima y 25 % por debajo).

- 6.1.2 Precisión:** Se calculará en términos de Reproducibilidad, determinándose el grado de concordancia entre los resultados de una serie de ensayos (aproximadamente 20) de una misma muestra. Ejemplo: 90 % de concordancia, (este valor dependerá del ancho de la zona gris), el valor ideal es 100 %. La imprecisión en este caso es el ancho de la zona gris. Si el resultado se lee visualmente, se hará énfasis en estudiar la precisión cercana al valor de corte (20 %), teniendo en cuenta la visualidad e interpretación del analista para diferentes lotes del diagnosticador. Se recomienda que se estudien varios lotes del producto y que se ensayen como mínimo 3 operadores para la lectura de los resultados.

- 6.1.3 Especificidad analítica:** Deben estudiarse las sustancias o componentes que pueden alterar el valor de corte y la zona gris. Generalmente se ensayan medicamentos, la hemoglobina (Hb), proteínas de la orina, así como componentes que sean semejantes al analito a determinar. Por ejemplo en caso de que la lectura del resultado sea visual o la medición sea colorimétrica, se recomienda que se estudie el efecto de sustancias fotocrómicas (Hb, mioglobina), así como el efecto de medicamentos o alimentos que contengan colorantes artificiales o naturales.

- 6.1.4 Limite de detección:** Si se considera útil determinar esta característica para este tipo de ensayo, se determinará como la concentración del analito al cual el 95% de los resultados del ensayo son positivos.

Por otra parte deben evaluarse las siguientes características del desempeño diagnóstico:

- 6.1.5 Sensibilidad clínica:** Se expresará como el porcentaje de positividad en muestras donde el analito a determinar está presente. Es un número fraccionario calculado como los valores verdaderos positivos divididos entre la suma de los verdaderos positivos más los valores falsos negativos.

- 6.1.6 Especificidad clínica:** Se expresará como el porcentaje de negatividad en muestras donde el analito a determinar está ausente. Es un número fraccionario calculado como los valores verdaderos negativos divididos entre la suma de los verdaderos negativos más los valores falsos positivos.

- 6.1.7 Pruebas de concordancia:** Los resultados se expresarán en términos de porcentaje de positivos, de negativos y porcentaje de concordancia.

### 6.2 ENSAYOS CUANTITATIVOS

Se incluyen en este tipo de ensayos aquellos que dan como resultados valores numéricos. Para el caso de los ensayos semicuantitativos, si es posible y útil determinar la exactitud en términos de valor verdadero, si se utiliza un estándar para la calibración o si se expresa la precisión en los mismos términos que para los ensayos de este tipo, entonces el diagnosticador será evaluado como un ensayo cuantitativo.

Las características analíticas más importantes a evaluar son:

- 6.2.1 Linealidad:** Este parámetro se determinará utilizando un material de referencia internacional. Mediante este estudio se puede verificar el rango analítico del diagnosticador. Por lo general se utilizan entre 5 y 10 muestras con múltiples réplicas. En el caso específico de las determinaciones cinético-enzimáticas se debe determinar el tiempo durante el cual la reacción es lineal.
- 6.2.2 Límite de detección:** Por lo general se ensayará el reactivo blanco o en caso que sea apropiado se ensayará un número de muestras libres del analito en cuestión. Esto deberá realizarse como mínimo entre 20-25 veces en una misma corrida y calcular la media y la desviación estándar (DE). Se estima el límite de detección como la media más 2 veces la DE calculada.
- 6.2.3 Precisión:** Se deberán utilizar al menos 3 muestras con concentraciones en el rango analítico y alguna de ellas con un valor cercano al límite de decisión médica. El número de réplicas debe ser al menos 20. Para cada muestra se debe calcular la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) dentro de la corrida y entre corridas, con al menos 3 corridas. Generalmente se acepta un valor menor o igual al 10% en la corrida y menor o igual al 20 % entre corridas.
- 6.2.4 Especificidad analítica:** Se estudiarán un número de muestras conocidas que contengan componentes comúnmente encontrados en muestras de pacientes y que tengan semejanza con el analito objeto de análisis, ej: metabolitos, precursores, etc. También se estudiarán aquellos que probablemente puedan interferir en la reacción ej: conservantes, agentes quelantes y sustancias coloreadas. Existen sustancias típicas a estudiar como: hemoglobina, bilirrubina, lípidos, anticoagulantes, hormonas, inmunoglobulinas relacionadas, etc. Deberá valorarse la significación clínica de las interferencias teniendo en cuenta la aplicación del diagnosticador.
- 6.2.5 Veracidad:** Podrá estudiarse en función de la Recuperación (ver 2.34), donde se adicionan cantidades conocidas del analito a muestras de individuos sanos o se utilizan muestras con concentraciones conocidas. Deben utilizarse como mínimo 3 concentraciones y evaluarlas por duplicado. Por lo general se acepta que este valor se encuentre entre un 80 % y 120%.

Para este tipo de ensayo se valorará si es útil determinar características del desempeño diagnóstico como:

- 6.2.6 Sensibilidad clínica:** Ver 6.1.4.
- 6.2.7 Especificidad clínica:** Ver 6.1.5.
- 6.2.8 Pruebas de concordancia:** Los datos se analizarán ploteando los resultados gráficamente y mediante la regresión lineal se determinará la inclinación, el intercepto, el coeficiente de correlación y otras variables estadísticas que sean apropiadas como el error estándar estimado y los intervalos de confianza.

## 6.3 OTROS REQUISITOS A CONSIDERAR

**NOTA:** Los requisitos que se relacionan a continuación no son funcionales, pero deberán tenerse en cuenta durante la evaluación y la determinación de las características funcionales o de desempeño de los diagnosticadores, ya que pueden influir en los resultados de los ensayos.

- 6.3.1 Estabilidad de los reactivos:** Los reactivos que se reconstituyen o diluyen deberán ser ensayados al menos 3 veces dentro del rango de periodo de validez otorgado para verificar su estabilidad una vez que se utiliza por primera vez.
- 6.3.2 Efecto de la luz solar, vibraciones y humedad:** En caso de que proceda, se estudiarán estos parámetros y su afectación en el(los) valor(es) de corte establecidos.
- 6.3.3 Dilución de la muestra:** Se demostrará que el analito en un estándar o calibrador y en la muestra tengan el mismo comportamiento, por lo que la dilución de las muestras con un diluyente apropiado no deberá afectar el resultado final. Deberán prepararse al menos 3 diluciones de 5 muestras con concentraciones conocidas. Después de la corrección de la dilución los resultados deben ser idénticos dentro del error experimental. Se determinará el paralelismo entre la curva dosis-respuesta de la muestra diluida y la curva de calibración.
- 6.3.4 Tiempo para el ensayo:** Deberá verificarse si es suficiente el tiempo declarado para obtener los resultados esperados.
- 6.3.5 Número de determinaciones:** Se corroborará si con los volúmenes de reactivos y con los materiales suministrados es suficiente para realizar el número de determinaciones declarado por el fabricante.
- 6.3.6 Fácil manejo y uso del diagnosticador:** Se hará referencia al diseño del diagnosticador, si es apropiado para el uso propuesto de forma tal que el procedimiento para utilizarlo sea lo más sencillo posible y no conlleve a errores relacionados con la realización del procedimiento.
- 6.3.7 Interpretación de la Literatura interior:** Se verificará si la literatura se interpreta fácilmente, de forma tal que no haya que consultar con ningún especialista para la realización del ensayo. También se evaluará si la misma no contiene errores y si incluye toda la información necesaria para el correcto desempeño del diagnosticador.

## 7. REQUISITOS ESPECIFICOS POR TIPOS DE PRODUCTOS

**NOTA:** Estos requisitos complementan los requisitos generales expuestos anteriormente, por lo que los tipos de productos incluidos en este apartado cumplirán con los requisitos generales y además con los específicos que le correspondan.

- 7.1 DESEMPEÑO DE LOS CALIBRADORES**
- 7.1.1** Los calibradores para uso en el diagnóstico *in vitro* son generalmente utilizados en las curvas estándares o como valor de corte de un ensayo.
- 7.1.2** Generalmente estos calibradores son materiales de referencia secundarios, cuyos valores de concentración son determinados a partir de un material de referencia primario (químicamente muy puros), con el objetivo fundamental de proveer al laboratorio de una solución que se utilice para determinar la concentración de analitos u otras sustancias presentes en una muestra.
- 7.1.3** Un calibrador tendrá un valor asignado por el fabricante por un método de referencia y podrá existir en varias matrices como suero, plasma, orina u otro tipo.
- 7.1.4** Estos requisitos se tendrán en cuenta tanto si el calibrador constituye por si solo un diagnosticador como si forma parte de un estuche o juego.
- 7.1.5** Las características generales de desempeño que se evalúan en este caso son:
- Exactitud**
  - Precisión** (Reproducibilidad)
  - Linealidad**
- 7.1.6** Siempre se deberá indicar la trazabilidad metrológica del valor asignado a los calibradores con respecto a un material de referencia internacional o reconocido y/o el método de referencia correspondiente.
- 7.1.7** El valor asignado al calibrador deberá tener relevancia clínica y estar cercano a los niveles de decisión médica para el analito. Para los ensayos cualitativos se recomienda que el valor del calibrador se encuentre cercano al valor de corte, tanto positivo como negativo según proceda.
- 7.2 DESEMPEÑO DE LOS CONTROLADORES**
- 7.2.1** Los controladores o controles podrán estar diseñados para un ensayo en particular o para ser utilizados en múltiples ensayos, o sea, multipropósito.
- 7.2.2** Estos requisitos se tendrán en cuenta tanto si el controlador constituye por si solo un diagnosticador como si forma parte de un estuche o juego.
- 7.2.3** Los controladores son utilizados fundamentalmente como material de control de la calidad para evaluar el desempeño analítico de un ensayo. Específicamente se utilizan para monitorear y evaluar la precisión y exactitud de un sistema de ensayo, detectando y estimando la inexactitud e imprecisión resultantes de defectos o problemas con los instrumentos (equipos) o reactivos, o simplemente por variaciones en el procedimiento. El controlador puede ser utilizado para los Programas de Evaluación Interna o Externa de la Calidad.
- 7.2.4** El controlador podrá estar compuesto por materiales biológicos, químicos, de bioingeniería o sintéticos, en matrices de origen humano o no humano.
- 7.2.5** Existen dos tipos de controles:
- *Ensayados*: tiene un valor del analito asignado por el fabricante, utilizando métodos apropiados o procedimientos analíticos. Los rangos cuantitativos o el valor cualitativo (positivo o negativo) serán incluidos en el rotulado, indicando el sistema de aplicación específico.
  - *No ensayados*: no tienen rango analítico asignado, aunque se indica en el rotulado si es normal, bajo, alto, etc.
- 7.2.6** Deberá tenerse en cuenta que la concentración del analito en el control esté en el rango de decisión médica. En caso de que esto no se cumpla, se deberá declarar que el control solo se debe utilizar para el monitoreo de los errores sistemáticos groseros.
- 7.2.7** Se deberá evaluar si el controlador es tan sensible como la muestra del paciente a todas las variaciones analíticas que puedan anticiparse o que son conocidas, fundamentalmente cuando tenga componentes o matrices de origen no humano. Estos resultados deberán incluirse en el rotulado del diagnosticador para que esta información esté disponible para los usuarios.
- 7.2.8** Las características del desempeño se determinarán para cada analito e incluirán como mínimo:
- Veracidad**: Para los controles ensayados deberán estudiarse para cada analito en el rango asignado y declararse los parámetros estadísticos como coeficiente de variación, desviación estándar e intervalos de confianza. Alternativamente se puede estudiar la Recuperación para determinar la desviación, aunque se pueden utilizar otros métodos para caracterizar la misma.
  - Especificidad**: Efecto de la matriz cuando no es de origen humano (comparando en paralelo siempre con una de origen humano) y de los componentes. Puede hacerse referencia a información disponible relacionada con el efecto de las matrices de origen no humano sobre los resultados analíticos.
  - Precisión**: Reproducibilidad de los resultados esperados. Cuando el controlador no sea de origen humano, deberán tenerse en cuenta el efecto de las variables como: variación de la temperatura, deterioro de los reactivos y error de pipeteo, de forma tal de asegurar que los mismos factores que afectan el resultado del ensayo de una muestra biológica tienen un efecto similar sobre el resultado del controlador.

### 7.3 DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES BASADOS EN TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR PARA LA DETECCIÓN DE AGENTES INFECCIOSOS.

**7.3.1** Estos diagnosticadores son utilizados para determinar la presencia o ausencia de agentes infecciosos reconocidos directamente en muestras humanas por detección de regiones o secuencias de ácidos nucleicos que son únicas para cada organismo y que discriminan un patógeno microbiano particular de otros organismos. Los resultados obtenidos con estos diagnosticadores pueden ser usados en el diagnóstico o manejo de enfermedades infecciosas.

**7.3.2** Estos requisitos generales serán aplicables a los diagnosticadores que detectan organismos mediante el uso de tecnologías que amplifican enzimáticamente regiones blanco de ácidos nucleicos. También pueden ser aplicables a los que no utilizan amplificación enzimática o a los diagnosticadores que identifican agentes infecciosos a partir de un material cultivado. Puede que no todos los requisitos sean aplicables a todos los diagnosticadores de este tipo.

**7.3.3** Los diagnosticadores que se utilizan para el pesquijaje de la sangre y donantes de plasma no se incluyen en este alcance. Se excluyen además todos los relacionados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Ver apartado 7.5).

**7.3.4** Deberá tenerse en cuenta para la evaluación:

- a. El microorganismo específico que puede ser detectado o identificado y el nivel de certeza de la identificación, por ejemplo si es definitivo o presuntivo.
- b. Cómo serán utilizados los resultados del diagnosticador en el algoritmo diagnóstico con otros ensayos clínicos o de laboratorio, los cuales serán clínicamente necesarios para el diagnóstico de una enfermedad específica.
- c. Epidemiología, tasa de prevalencia y riesgo de infección.

**7.3.5** Las características del desempeño analítico que como mínimo se evalúan son:

- a. **Límite de detección:** Se establece como el número mínimo de copias de ácidos nucleicos detectables. Puede ser determinado utilizando muestras "limpias", como por ejemplo, ácidos nucleicos purificados del organismo diana. Es recomendable que se estime el límite de detección mediante el uso de preparaciones cuantificadas por métodos de referencia, ejemplo, CFU, PFU o IFU/mL; unidades microscópicamente visualizadas (si el organismo no se cultiva), etc. También se pueden expresar las unidades equivalentes de ácidos nucleicos, como fg/mL. Se deberá verificar qué variantes de cepas clínicamente significativas tienen similar límite de detección. También se deberán tener en

cuenta los diferentes materiales biológicos donde se pueda realizar la determinación.

- b. **Valor de corte:** Se recomienda optimizar el valor de corte para minimizar los falsos positivos y negativos ensayando muestras representativas con ausencia o presencia del analito (positiva y negativa). El número de muestras en cada categoría será estadísticamente significativo e incluirá muestras en todas las matrices posibles a utilizar en el ensayo. Se definirá el método estadístico utilizado para determinar el valor de corte, así como la zona gris o de indeterminados, si procede.

**c. Especificidad analítica:**

**Reactividad cruzada:** Se demostrará que organismos no dianas, como: organismos estrechamente relacionados, otros patógenos y comensales, no tengan interacciones homólogas en el ensayo. Para ello se deberá incluir una concentración de estos organismos semejante a la densidad de los mismos, en muestras clínicamente relevantes.

**Interferencias:** Se debe demostrar que el diagnosticador es capaz de detectar el organismo diana en presencia de interferencias relevantes. Se deberá identificar razonablemente y de forma anticipada las interferencias que pudieran contribuir a la inespecificidad. Esto puede ser debido a componentes del ensayo o de la naturaleza de la muestra que va a ser ensayada. Deberá demostrarse que las sustancias o condiciones potencialmente interferentes que se encuentra en algunos tipos de muestras con características específicas, no afectan los resultados del ensayo.

Por otra parte se deberá demostrar las variantes microbiológicas que es capaz de detectar el diagnosticador, como los diferentes variantes genotípicas y fenotípicas de un organismo en las diferentes matrices indicadas para el ensayo. Se recomienda evaluar dos concentraciones de estas variantes, uno cercano al valor del límite de detección y otro en un valor clínicamente relevante.

- d. **Precisión:** Se evaluarán la *repetibilidad* y la *precisión intermedia*. Se recomienda 20 días de evaluación, incluyendo varios analistas/operadores e instrumentos. Como mínimo se deberán ensayar: 3 niveles del analito, uno al menos con el menor nivel; 1 ó 2 muestras conteniendo un organismo relacionado con el analito, el blanco y los controles.

También se evaluará la *reproducibilidad* donde se utilizará un panel que contenga como mínimo de 15 a 20 muestras (en el caso que existan diferentes matrices deberá valorarse utilizar un número mayor). Se recomienda que entre un 30-40 % sean muestras negativas y al menos 2 ó 3

- muestras tengan niveles del analito cercano al límite de detección.
- 7.3.6** Se deberá verificar la estabilidad de las muestras antes de proceder a la evaluación del desempeño diagnóstico o clínico. Esto se realiza con el objetivo de prever su confusión con variables clínicas. Se deberá comparar los resultados entre muestras frescas y muestras almacenadas. Será suficiente con analizar entre 25-30 muestras positivas e igual cantidad de negativas.
- 7.3.7** Para evaluar el desempeño diagnóstico, en este caso, se recomienda referirse al término de Exactitud diagnóstica. Se deberán tener en cuenta como mínimo las siguientes características:
- Sensibilidad clínica**
  - Especificidad clínica**
  - Valor predictivo positivo**
  - Valor predictivo negativo**
  - Prevalencia**
- 7.3.8** Para el cálculo de estos parámetros deberá tenerse en cuenta el número total de muestras verdaderas positivas y negativas, determinadas por el estándar de referencia con límites de confianza del 95 %.
- 7.3.9** El número apropiado de muestras de individuos que se incluyen en la evaluación clínica variará en dependencia de la prevalencia y el espectro de la enfermedad, así como de los métodos de análisis. Se tendrán en cuenta todos los tipos de población: mujeres embarazadas, pacientes con diferentes estadios de la enfermedad y diferentes grupos demográficos cuando la presencia de la enfermedad es única entre géneros o grupos de edades.
- 7.3.10** Se deberán utilizar además de los controles suministrados con el diagnosticador, otros controladores como preparaciones del organismo diana o líneas celulares infectadas. Deberán reportarse todos los resultados, incluyendo los indeterminados o erróneos.
- 7.4 DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES PARA AUTOENSAYO**
- 7.4.1** Se incluirán en este grupo los diagnosticadores que se utilizan para el diagnóstico o seguimiento de una condición médica donde el propio individuo toma la muestra, realiza el procedimiento de ensayo e interpreta los resultados del mismo sin que se involucre ningún profesional de la salud.
- 7.4.2** La funcionalidad de los diagnosticadores para autoensayo es esencialmente la misma que para los de uso profesional, por lo que las características de desempeño se definen de igual forma a como están referidos en esta regulación.
- 7.4.3** Se tendrá en cuenta que el desempeño de un diagnosticador en manos de un usuario entrenado o capacitado puede no reflejar el desempeño en manos de los usuarios reales o legos, por lo que el proceder para realizar esta evaluación es lo que varía.
- 7.4.4** Deberán tenerse en cuenta durante la evaluación del desempeño de este tipo de productos, con el objetivo de garantizar la seguridad durante el uso de los mismos, los siguientes requisitos:
- el desempeño analítico del diagnosticador, como por ejemplo, la habilidad de detectar o medir un determinado analito, debe ser comparable con el desempeño de otro que sea para el mismo propósito pero para uso profesional en el Laboratorio clínico;
  - el desempeño del diagnosticador no debe afectarse por variaciones anticipadas del proceder;
  - se incluirá un método simple (control de la calidad) mediante el cual el usuario pueda razonablemente verificar si el desempeño del producto satisface las especificaciones del diseño en el tiempo de uso;
  - debe garantizarse que el diagnosticador no constituye un riesgo infectivo para el usuario ni para la comunidad en general;
  - debe incluirse suficiente información para que el usuario pueda interpretar el resultado adecuadamente y tomar la acción de seguimiento apropiada.
- 7.4.5** La garantía de seguridad del diagnosticador estará relacionada con el número de falsos positivos y negativos que se obtengan durante la realización del ensayo, cuyo valor se expresará en por ciento. El mismo deberá ser valorado para argumentar la utilidad o no del uso de este diagnosticador, en función de la relación riesgo- beneficio.
- Relación riesgo-beneficio**
- 7.4.6** Se deberá demostrar el beneficio a la salud que implica el uso del diagnosticador comparable con el probable riesgo asociado con su uso.
- 7.4.7** Para determinar el beneficio se deberá tener en cuenta las siguientes interrogantes:
- ¿Cuál es el beneficio clínico del ensayo para el paciente o la sociedad, en términos de diagnosticar o dar seguimiento a una enfermedad o condición particular?
  - ¿Cuál es el beneficio para el paciente o la sociedad de tener un ensayo disponible para su uso en el domicilio si este mismo ensayo está disponible en el Laboratorio clínico?
- 7.4.8** Para determinar el riesgo se deberá tener en cuenta las siguientes interrogantes:
- ¿Cuál es el impacto para el usuario o la sociedad de tener un resultado falso positivo o falso negativo?
  - ¿Cuál es el riesgo para el usuario o la sociedad en términos de un retraso en la obtención de una confirmación por un profesional, si el diagnosticador en individuos sintomáticos da resultados falsos?

**Evaluación del desempeño**

7.4.9 Deberán realizarse dos evaluaciones:

- a. Una evaluación en el Laboratorio clínico donde se determinen las características de desempeño utilizando el estándar de referencia apropiado, con el fin de establecer las “verdaderas” características del desempeño del diagnosticador.
- b. Una evaluación con los usuarios reales del diagnosticador, para determinar el desempeño con los usuarios legos o no entrenados, sin consultas ni ayuda, siguiendo solo las instrucciones del rotulado.

7.4.10 La estrategia a seguir para realizar la evaluación del desempeño será la siguiente:

- a. Se realizarán estudios comparativos de los resultados obtenidos por los usuarios legos y por los profesionales.
- b. Los usuarios seleccionados para el estudio deberán ser representativos de todos los usuarios posibles. Deben ser seleccionados individuos con diferentes niveles educacionales, diferentes culturas e inclusive de diferentes edades. Los individuos deben ser seleccionados en base a un criterio de selección, el cual debe estar bien argumentado.
- c. El número de individuos seleccionados deberá ser suficiente, de forma tal que toda la población diana pueda hacer el ensayo e interpretar los resultados del mismo. La muestra tomada debe ser válida estadísticamente y debe tener en cuenta los factores demográficos.
- d. Deberán realizarse encuestas donde quede reflejado si el desempeño y la interpretación de los resultados fueron correctos. Por ejemplo, si se entendió el propósito del ensayo, las condiciones de almacenamiento y uso, las limitaciones del ensayo, el significado de los resultados y el apropiado seguimiento.

7.4.11 Durante la evaluación realizada con los usuarios legos se determinarán al menos las siguientes características de desempeño:

- a. **Prueba de concordancia:** En este caso se expresan los datos como por ciento de exactitud. Se definió para este tipo de producto en específico el término **Sistema exacto o Exactitud diagnóstica**, el cual se utiliza para caracterizar el desempeño total del sistema de medición en términos de que se obtienen resultados exactos, pues en estos casos solo se necesita una simple característica funcional: la comparación de la utilidad clínica del diagnosticador.

Esta exactitud se determina de la siguiente forma: (verdaderos positivos + verdaderos negativos / total (positivos + negativos)) y es la única

característica funcional que generalmente se incluye en el rotulado del diagnosticador.

Cuando el ensayo es cualitativo:

- b. **Sensibilidad clínica**
- c. **Especificidad clínica**

Cuando el ensayo es cuantitativo:

- d. **Precisión** (Reproducibilidad)
- e. **Exactitud** (Comparando con el ensayo de laboratorio)

7.4.12 Las características de desempeño que se determinarán como mínimo durante la evaluación en el Laboratorio clínico son:

- a. **Especificidad** (interferencias y reactividad cruzada)
- b. **Límite de detección.**

**7.5 DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES RELACIONADOS CON EL PESQUISAJE, DIAGNOSTICO, CONFIRMACION, PRONÓSTICO O SEGUIMIENTO DE INFECCIONES RELACIONADAS CON EL VIH (1 Y 2), HTLV (1 Y II), VHB Y VHC.**

7.5.1 Para el caso de los diagnosticadores relacionados con el VIH y el HTLV, la evaluación del desempeño será realizada en el Laboratorio de Investigaciones del SIDA (LISIDA).

7.5.2 Para el caso de los diagnosticadores relacionados con el VHB y VHC, el Laboratorio clínico evaluador será previamente acordado con el CECMED.

7.5.3 En los Anexos (del 1 al 8) de esta Regulación se incluyen las características de los paneles de muestras que deberán ser evaluados, teniendo en cuenta la característica de desempeño que se esté determinando, el tipo de infección (VIH, HTLV, VHB o VHC) y la aplicación del diagnosticador.

7.5.4 Independientemente del fin para el cual se utilice el diagnosticador deberán cumplir con los mismos requisitos de sensibilidad y especificidad, tanto si son comercializados para el pesquiasaje como si lo son para el diagnóstico.

7.5.5 Los productos que los fabricantes destinen para autoensayo cumplirán los mismos requisitos de sensibilidad y especificidad que sus productos análogos para uso profesional y cumplirán adicionalmente con lo establecido en el apartado 7.4 para ese tipo de productos.

7.5.6 Las muestras positivas utilizadas en la evaluación del funcionamiento se seleccionarán de forma tal que reflejen las diferentes etapas de la enfermedad o enfermedades de que se trate, por ejemplo, diferentes patrones de anticuerpos, diferentes genotipos y diferentes subtipos.

- 7.5.7 En el caso de los diagnosticadores que se utilicen para el pesquisaje de la sangre (a excepción de los ensayos para la determinación del HBsAg), todas las muestras verdaderas positivas serán identificadas como positivas por el producto en evaluación.
- 7.5.8 En el caso de los ensayos para HBsAg, el nuevo producto tendrá unos resultados globales al menos equivalentes a los del producto establecido.
- 7.5.9 La sensibilidad diagnóstica del ensayo durante la fase de infección temprana (seroconversión) deberá estar al nivel del estado actual de la técnica.
- 7.5.10 Las muestras negativas utilizadas en la evaluación de funcionamiento reflejarán la población diana del ensayo, por ejemplo, donantes de sangre, pacientes hospitalizados y mujeres embarazadas.
- 7.5.11 Para la evaluación de funcionamiento de ensayos de pesquisaje (Anexos 1 y 2), las poblaciones de donantes de sangre investigadas procederán de al menos dos centros de donación y de donaciones de sangre consecutivas no seleccionadas para excluir muestras de individuos que donan por primera vez.
- 7.5.12 Los productos tendrán una especificidad clínica de al menos el 99,5% en donantes de sangre, si no se indica lo contrario en los anexos adjuntos.
- 7.5.13 Durante la evaluación de funcionamiento, los productos se evaluarán para establecer el efecto de sustancias potencialmente interferentes. Las sustancias potencialmente interferentes se identificarán como parte del análisis de riesgos exigido en los requisitos esenciales para cada nuevo producto pero podrán incluir, por ejemplo:
- Muestras que representan infecciones «relacionadas».
  - Muestras procedentes de mujeres embarazadas múltiparas, esto es, que han tenido más de un embarazo, o pacientes positivos para el factor reumatoide.
  - En el caso de antígenos recombinantes, muestras con anticuerpos humanos a componentes del sistema de expresión utilizado para los antígenos recombinantes, por ejemplo anti E. coli o anti levadura.
- 7.5.14 Para productos destinados por el fabricante a su uso en suero y plasma, se demostrará la equivalencia entre ambos fluidos en 50 donaciones, como mínimo.
- 7.5.15 Para los productos destinados a su uso en plasma, la evaluación del desempeño verificará el funcionamiento del producto utilizando todos los anticoagulantes que el fabricante indique aptos para emplearse con el producto. Esto se demostrará para 50 donaciones, como mínimo.
- 7.5.16 Como parte del análisis de riesgos exigido, se determinará la tasa de fallo completo del sistema que genera resultados falsos negativos mediante ensayos repetidos en muestras positivas débiles.
- 7.5.17 Se determinarán en todos los casos los valores predictivos correspondientes.
- Requisitos adicionales para técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT).**
- 7.5.18 En el caso de los diagnosticadores que se basen en ensayos NAT deberán cumplir con lo establecido en los Anexos 3 y 4.
- 7.5.19 En el caso de los ensayos de amplificación de una secuencia diana, la inclusión de un control de funcionalidad para cada muestra ensayada (control interno) reflejará el estado actual de la técnica. Hasta donde sea posible, este control se utilizará durante todo el proceso, esto es, extracción, amplificación/hibridación y detección.
- 7.5.20 El límite de detección de un ensayo NAT se expresará como el 95% del punto de corte positivo. Ésta es la concentración del analito a la cual el 95% de las series de ensayo dan resultados positivos tras diluciones seriadas de un material de referencia internacional, por ejemplo un estándar de la OMS, o materiales de referencia calibrados.
- 7.5.21 La detección del genotipo se demostrará mediante la adecuada validación del diseño de la sonda y el cebador, y también se validará ensayando muestras con genotipo caracterizado.
- 7.5.22 Los resultados de los ensayos NAT cuantitativos serán trazables a estándares internacionales o materiales de referencia calibrados en caso de que existan los mismos, y se expresarán en las unidades internacionales utilizadas en el ámbito específico de aplicación.
- 7.5.23 Los ensayos NAT podrán utilizarse para detectar virus en muestras negativas para anticuerpos, esto es, muestras previas a la seroconversión. Los virus incluidos en los inmunocomplejos pueden comportarse de forma diferente a los virus libres, por ejemplo durante la centrifugación. Por tanto, es importante que en las evaluaciones de consistencia se incluyan muestras negativas para anticuerpos (muestras previas a la seroconversión).
- 7.5.24 Para el estudio de la contaminación por arrastre, en los estudios de consistencia se analizarán al menos cinco series alternando muestras positivas fuertes y muestras negativas. Las muestras positivas fuertes serán muestras con títulos altos que se generen de forma natural.
- 7.5.25 La tasa de fallo completo del sistema que genera resultados falsos negativos se determinará analizando muestras positivas débiles. Las muestras positivas débiles deberán contener una concentración de virus equivalente a 3 veces el 95% del punto de corte positivo de concentración del virus.

## 7.6 DESEMPEÑO DE LOS DIAGNOSTICADORES PARA USO EN INMUNOHEMATOLOGÍA.

- 7.6.1 La evaluación del desempeño de este tipo de diagnosticador se realizará tal y como se establece en el apartado 9 de las *Recomendaciones para la evaluación de los diagnosticadores para uso en inmunohematología* vigentes.
- 7.6.2 Estos productos cumplirán además con los requisitos de desempeño establecidos en el citado documento.
- 7.6.3 Las muestras positivas utilizadas para la evaluación del funcionamiento se seleccionarán para reflejar la expresión de antígenos variables y débiles.
- 7.6.4 Durante la evaluación del funcionamiento, los productos se evaluarán para establecer el efecto de sustancias potencialmente interferentes. Las sustancias potencialmente interferentes se identificarán como parte del análisis de riesgos exigido en los requisitos esenciales para cada nuevo producto.
- 7.6.5 Para los productos destinados a su uso en plasma, la evaluación de desempeño verificará el funcionamiento del producto utilizando todos los anticoagulantes que el fabricante indique aptos para emplearse con el producto. Esto se demostrará para 50 donaciones, como mínimo.

## 8. USO DE GUÍAS, NORMAS U OTROS DOCUMENTOS DE RECONOCIMIENTO INTERNACIONAL

- 8.1 Se tendrá en cuenta para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores el uso de normas y/o guías, u otros documentos internacionales o nacionales, en caso de que existan, para la evaluación de un determinado producto.
- 8.2 El fabricante deberá tener en cuenta lo establecido en estos documentos desde la fase de diseño y desarrollo de su diagnosticador.
- 8.3 La responsabilidad de la decisión de cuál o cuáles normas o guías se utilizarán para demostrar la conformidad del diagnosticador con las características del desempeño establecidas, es del fabricante, aunque el mismo podrá realizar las consultas pertinentes con el CECMED.
- 8.4 Las normas y/o guías relacionadas con los diagnosticadores podrán incluir:
- Normas europeas armonizadas (EN)
  - Normas de la Organización Internacional de Estandarización (ISO).
  - Normas y guías del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI)
  - Guías de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA)
  - Otras normas internacionales.

f. Normas cubanas (NC).

- 8.5 Se hará referencia en la documentación presentada para el Registro Sanitario de Diagnosticadores a la(s) norma(s), guía(s) u otro(s) documento(s) utilizado(s) para evaluar el desempeño del diagnosticador. También se argumentarán aquellos aspectos que no se tuvieron en cuenta o que se llevaron a cabo de una forma diferente a la descrita en el o los documentos que correspondan.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] NC 376-2004 Terminología sobre Laboratorio Clínico y Diagnosticadores.
- [2] Premarket Submission and Labeling Recommendations for Drugs of Abuse Screening Test, Draft Guidance for Industry and FDA Staff, CDRH, December 2, 2003.
- [3] Abbreviated 510 (k) Submissions for In Vitro Diagnostic Calibrators, Guidance for Industry, CDRH, Febrero 22, 1999.
- [4] Review Criteria for Assessment of Allergen-Specific Immunoglobulin E (IgE) In-Vitro Diagnostic Devices Using Immunological Test Methodologies, Draft Guidance for Industry and FDA Staff, CDRH, February 1993.
- [5] Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices, GHTE/SG1/N41R9:2005.
- [6] Imprecision and Physiological Variation, Clinical Laboratory News, March 2004.
- [7] Guidelines for a user laboratory to evaluate and select a kit for its own use. Part 1 Quantitative tests, ECCLS Document Vol.3, No.3, October 1986.
- [8] Guidelines for the evaluation of diagnostic kits. Part 2 General principles and outline procedures for the evaluation of kits for qualitative tests, ECCLS DOCUMENT 1:1990.
- [9] ISO/CD 18113-1:2006 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic tests systems. In vitro diagnostic medical devices. Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 1: Vocabulary and general requirements.
- [10] ISO/CD 18113-2:2006 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic tests systems. In vitro diagnostic medical devices. Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use.
- [11] Manual de procedimientos de control de calidad para los laboratorios de serología de los Bancos de Sangre. PAHO/HPC/HCT 94.21, febrero 1994.
- [12] Some Concepts and Principles of Clinical Test Evaluation: Classification, Analytical Performance, Monitoring and Clinical Interpretation. A monograph prepared by a Working Group for the Nordic Clinical Chemistry project (NORDKEM), 1992.

- [13] Francesco Dati. The European Union's IVD Directive. Part 3: Common Technical Specifications. IVD Technology, 2001.
- [14] MHRA draft Device Bulletin for consultation-IVD used in combination. May 2006.
- [15] Daniel W. Tholen, MS. Evaluation of Linearity, Using the Newly Approved NCCLS EP6-A Protocol. Clinical Laboratory News. January 2004.
- [16] Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Test; Draft Guidance for Industry and FDA Reviewers. CDRH, March 2003.
- [17] Points to Consider Guidance Documents on Assayed and Unassayed Quality Control Material. Guidance for Industry, FDA, CDRH, February 3, 1999.
- [18] Nucleic Acid Based In Vitro diagnostic Devices for Detection of Microbial Pathogens. Draft Guidance for Industry and FDA Staff, FDA, CDRH, December 8, 2005.
- [19] Review Criteria for Assessment of Human Chorionic Gonadotropin (hCG) In Vitro Diagnostic Devices (IVDs), FDA, September 5, 1997.
- [20] Guidance Document for the Submission of Tumor Associated Antigen, FDA, CDRH, Septiembre 19, 1996.
- [21] Review Criteria for Assessment of C-Reactive Protein (CRP), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) and Cardiac C-Reactive Protein (cCRP) Assays. Guidance for Industry and FDA Staff. CDRH, September 22, 2005.
- [22] Current information on Rapid Diagnostic Tests: Accuracy of Diagnostic Test. <http://www.rapid-diagnostic.org>
- [23] Spencer CA. Thyroid profiling for the 1990s: free T4 estimate or sensitive TSH measurement. J Clin Immunoassay 1989; 12:82-9.
- [24] Bossuyt, M. Patrick y col. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative, BMJ 2003; 326; 41-44.
- [25] In vitro Diagnostic Goods For Home-Use. Draft Guidelines for Sponsors. Office of Devices, Blood and Tissues. TGA, June 2003.
- [26] Assessing the Safety and Effectiveness of Home-Use In Vitro Diagnostic Devices (IVDs): Points to Consider Regarding Labeling and Premarket Submissions. CDRH, FDA, October 1988.
- [27] Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. Official Journal of the European Communities 1998; 331:1-37.
- [28] FDA Review of Home -Use Devices. CDRH, FDA, Page updated 2/1/2003. <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/doc-fdareview.html>
- [29] Consumer Information: Home-Use Lab Tests (also know as Over-The-Counter (OTC) Tests). CDRH, FDA. Page Updated July 24, 2003.
- [30] Lewis Carol. Home Diagnostic Tests: The Ultimate House Call? FDA Consumer magazine, November-December 2001. [http://www.fda.gov/fdac/features/2001/601\\_home.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2001/601_home.html)
- [31] Butler A. Stephen, Khanlian A. Sarah, and Cole A. Laurence. Detection of Early Pregnancy Forms of Human Chorionic Gonadotropin by Home Pregnancy Test Devices. Clinical Chemistry 47:12, 2131-2136 (2001).
- [32] Guidance for Over-the-Counter (OTC) Human Chorionic Gonadotropin (hCG) 510 (k)s. Guidance for Industry and FDA Reviewers/Staff. FDA, July 22, 2000. <http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1172.pdf>
- [33] Establishing norms and standards for medical devices. Devices and clinical Technology (DCT), OMS, 2000.
- [34] Role of Standards in the Assessment of Medical Devices (including In Vitro Diagnostic Devices). SG1/N044R4, Global Harmonization Task Force (GHTF), October 5, 2002.
- [35] Medical Devices Regulations: global overview and guiding principles. Department of blood safety and clinical technology, WHO, ISBN 92 4 154618 2, 2003.
- [36] BULLETIN No 13 STANDARDS. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido, February 2006.
- [37] Procedure for the evaluation of HIV, HBV & HCV diagnostic test. Department of Essential Health Technologies, WHO, GENEVA, May 2004.
- [38] RESOLUCIÓN DE 14 ABRIL 2003, QUE PUBLICA LAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS COMUNES SOBRE PRODUCTOS SANITARIOS PARA DIAGNÓSTICO «IN VITRO» CONTENIDAS EN LA DECISIÓN 2002/364/CE DE LA COMISIÓN, DE 7-5-2002 (BOE núm. 130, de 31 mayo 2003 [RCL 2003, 1451])
- [39] Resolución no. 5/97 Recomendaciones para la evaluación de los diagnosticadores para uso en inmunohematología, del Director del CECMED, 1997.
- [40] HIV ASSAYS: OPERATIONAL CHARACTERISTICS, REPORT 14 / SIMPLE / RAPID TESTS. Department of Essential Health Technologies, World Health Organization, 2004.
- [41] HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN ASSAYS: OPERATIONAL CHARACTERISTICS, REPORT 2. Department of Essential Health Technologies, World Health Organization, 2004.
- [42] HEPATITIS C ASSAYS: OPERATIONAL CHARACTERISTICS, REPORT 2. Blood Safety and Clinical Technology. World Health Organization, 2001.

**ANEXO 1. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores para el pesquiasaje de anticuerpos al VIH-1/2 y al HTLV I/II.**

<b>Característica funcional</b>	<b>Muestras a evaluar</b>	<b>VIH-1/2</b>	<b>HTLV I/II</b>
<i>Sensibilidad clínica</i>	<b>Muestras positivas</b>	<b>300 VIH-1</b> (Deben estar representados los principales subtipos circulantes en el país) <b>50-100 VIH-2</b> (A definir en función de las disponibilidades)	<b>100 HTLV I</b> <b>20-50 HTLV II</b> (A definir en función de las disponibilidades)
	<b>Paneles de Referencia (seroconversión)</b>	<b>LISIDA</b> <b>NIBCS</b> <b>BBI Diagnostics</b> <b>OMS</b> (Pueden ser utilizados otros paneles caracterizados por organismos notificados o fabricantes)	<b>LISIDA</b> <b>BBI Diagnostics</b> (Pueden ser utilizados otros paneles caracterizados por organismos notificados o fabricantes)
<i>Especificidad clínica</i>	<b>Donantes de sangre</b>	<b>2 000</b>	<b>2 000</b>
	<b>Muestras con reacciones cruzadas potenciales</b> (Factor reumatoide, gestantes, nefrópatas, anticuerpos antinucleares y otras entidades virales)	<b>100</b>	<b>100</b>
<i>Precisión</i> (Repetibilidad Reproducibilidad)	<b>Muestras positivas fuertes y positivas débiles</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
<i>Robustez</i> (Temperatura Tiempos de Incubación)	<b>Muestras positivas fuertes, positivas débiles y negativas</b>	<b>15</b> (se deben realizar al menos tres ensayos con dos réplicas de cada muestra)	<b>15</b> (se deben realizar al menos tres ensayos con dos réplicas de cada muestra)

ANEXO 2. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los diagnósticos para el pesquise de anti-VHC y HBsAg

Característica funcional	Muestras a evaluar	anti-VHC	HBsAg
<i>Sensibilidad clínica</i>	Muestras positivas	<b>300</b> (incluyendo al menos 10 muestras por genotipo)	<b>300</b> (considerando los diferentes subtipos)
	Paneles de Referencia (seroconversión)	<b>5 paneles</b>	<b>5 paneles</b>
<i>Especificidad clínica</i>	Donantes de sangre	<b>2 000</b>	<b>2 000</b>
	Muestras con reacciones cruzadas potenciales (Factor reumatoide, gestantes, nefrópatas, anticuerpos antinucleares y otras entidades virales)	<b>100</b>	<b>100</b>
<i>Límite de detección</i>	Estándares	-	<b>0,5 ng/ml</b> (estándar OMS)
<i>Precisión</i> (Repetibilidad Reproducibilidad)	Muestras positivas fuertes y positivas débiles	<b>20</b>	<b>20</b>
<i>Robustez</i> (Temperatura Tiempos de Incubación)	Muestras positivas fuertes, positivas débiles y negativas	<b>15</b> (se deben realizar al menos tres ensayos con dos réplicas de cada muestra)	<b>15</b> (se deben realizar al menos tres ensayos con dos réplicas de cada muestra)

ANEXO 3. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores para el estudio de ácidos nucleicos (NAT) del VIH-1/2 y del HTLV I/II.

Característica funcional	VIH-1/2		HTLV I/II	
	Ensayo Cualitativo	Ensayo Cuantitativo	Ensayo Cualitativo	Ensayo Cuantitativo
<b>Sensibilidad analítica</b> <b>Límite de detección</b> (UI/mL, definir utilizando patrones de referencia o estándar internacionales)	<b>24 réplicas de las diluciones de los estándares de referencia.</b>			
		<b>Límite de cuantificación</b> (superior e inferior) <b>Exactitud</b> <b>Precisión</b> <b>Linealidad</b> <b>Reproducibilidad</b> (a diferentes niveles de concentración)		<b>Límite de cuantificación</b> (superior e inferior) <b>Exactitud</b> <b>Precisión</b> <b>Linealidad</b> <b>Reproducibilidad</b> (a diferentes niveles de concentración)
<b>Detección o cuantificación de diferentes subtipos y genotipos</b>	<b>10 muestras por subtipos</b> (en dependencia de la disponibilidad)  <b>Panel de Referencia LISIDA</b>	<b>Utilizar diluciones seriadas de las muestras utilizadas para el ensayo cualitativo</b>	<b>A definir en función de las disponibilidades de materiales de referencia para los genotipos.</b>	
<b>Especificidad diagnóstica</b> (muestras negativas)  <b>Reactividad cruzada</b> (Demostrarla habilidad del método para distinguir la secuencia a determinar, de otras secuencias presentes en la muestra)	<b>200 donantes de sangre VIH 1</b> <b>100 donantes de sangre VIH 2</b>  <b>10 muestras positivas para otro retrovirus humano</b> (por ejemplo HTLV)	<b>50 donantes de sangre</b>  <b>10 muestras positivas para otro retrovirus humano</b> (por ejemplo HTLV)	<b>200 donantes de sangre</b>  <b>10 muestras positivas para otro retrovirus humano</b> (por ejemplo HIV)	<b>50 donantes de sangre</b>  <b>10 muestras positivas para otro retrovirus humano</b> (por ejemplo HIV)
<b>Robustez</b>  Contaminación cruzada  Inhibición	<b>Ensayar alternadamente 5 muestras fuertemente positivas (naturales preferentemente) con muestras negativas</b>  <b>Demostrar con un control interno del ensayo que no se producen inhibiciones en las reacciones durante todo el proceso.</b>			

ANEXO 4. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los diagnosticadores para el estudio de ácidos nucleicos (NAT) del VHC y el VHB

Característica funcional	VHC		VHB	
	Ensayo Cualitativo	Ensayo Cuantitativo	Ensayo Cualitativo	Ensayo Cuantitativo
<b>Sensibilidad analítica</b> <b>Límite de detección</b> (UI/mL, definir utilizando patrones de referencia o estándar internacionales)	<b>24 réplicas de las diluciones de los estándares de referencia.</b>			
		<b>Límite de cuantificación</b> (superior e inferior) <b>Exactitud</b> <b>Precisión</b> <b>Linealidad</b> <b>Reproducibilidad</b> (a diferentes niveles de concentración)		<b>Límite de cuantificación</b> (superior e inferior) <b>Exactitud</b> <b>Precisión</b> <b>Linealidad</b> <b>Reproducibilidad</b> (a diferentes niveles de concentración)
<b>Detección o cuantificación de diferentes subtipos y genotipos</b>	<b>10 muestras por subtipos</b> (en dependencia de la disponibilidad)	<b>Utilizar diluciones seriadas de las muestras utilizadas para el ensayo cualitativo</b>	<b>A definir en función de las disponibilidades de materiales de referencia para los genotipos.</b>	
<b>Especificidad diagnóstica</b> (muestras negativas)  <b>Reactividad cruzada</b> (Demostrarla habilidad del método para distinguir la secuencia a determinar, de otras secuencias presentes en la muestra)	<b>200 donantes de sangre</b>  <b>10 muestras positivas para otros flavivirus humano</b> (por ejemplo HGV, YFV)	<b>50 donantes de sangre</b>  <b>10 muestras positivas para otros flavivirus humano</b> (por ejemplo HGV, YFV)	<b>200 donantes de sangre</b>  <b>10 muestras positivas para otros virus de DNA</b>	<b>50 donantes de sangre</b>  <b>10 muestras positivas para otros virus de DNA</b>
<b>Robustez</b> Contaminación cruzada Inhibición	<b>Ensayar alternadamente 5 muestras fuertemente positivas (naturales preferentemente) con muestras negativas</b>  <b>Demostrar con un control interno del ensayo que no se producen inhibiciones en las reacciones durante todo el proceso.</b>			

ANEXO 5. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los ensayos rápidos para la detección de anticuerpos al VIH 1-2, HTLV I/II, VHC, al HBsAg y al anti-HBc

Característica funcional	Muestras a evaluar	VIH-1/2	HTLV I/II	anti-VHC	HBsAg	anti-HBc
<i>Sensibilidad diagnóstica</i>	Positivas	Criterios idénticos a los empleados en las pruebas de pesquisaje (Anexo 1 y 2).				
<i>Especificidad diagnóstica</i>	Negativas	500 Donantes de sangre				
		100 Muestras con potenciales reacciones cruzadas (Factor reumatoide +, gestantes, nefrópatas, y otras entidades virales, anticuerpos antinucleares)				
					> 99%	> 96%

ANEXO 6. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los ensayos de confirmación de anticuerpos al VIH 1-2 y al HTLV I/II

Característica funcional	Muestras a evaluar	VIH 1-2	HTLV I/II
<i>Sensibilidad diagnóstica</i>	Muestras positivas (representativas de diferentes estadios de la infección y perfiles de anticuerpos)	200 VIH 1 100 VIH 2	100
	Paneles de Referencia (seroconversión)	LISIDA NIBCS BBI Diagnostics OMS (Pueden ser utilizados otros paneles caracterizados por organismos notificados o fabricantes)	LISIDA BBI Diagnostics (Pueden ser utilizados otros paneles caracterizados por organismos notificados o fabricantes)
<i>Especificidad diagnóstica</i>	Muestras negativas	200 Donantes de sangre 100 Muestras con potenciales reacciones cruzadas (Factor reumatoide +, gestantes, nefrópatas, y otras entidades virales, anticuerpos antinucleares)	100 Donantes de sangre 100 Muestras con potenciales reacciones cruzadas (Factor reumatoide +, gestantes, nefrópatas, y otras entidades virales, anticuerpos antinucleares)
<i>Precisión (Repetibilidad Reproducibilidad)</i>	Muestras positivas débiles	5	5
<i>Robustez (Temperatura Tiempos de Incubación)</i>	Muestras positivas fuertes, positivas débiles y negativas	6	6

**ANEXO 7. Características de los paneles utilizados para la evaluación del desempeño de los ensayos complementarios y de confirmación de anti-VHC y HBsAg**

<b>Característica funcional</b>	<b>Muestras a evaluar</b>	<b>anti-VHC</b>	<b>HBsAg</b>
<i>Sensibilidad Diagnóstica</i>	<b>Muestras positivas</b>	<b>300</b> (representativas de diferentes estadios de la infección y perfiles de anticuerpos de los diferentes genotipos)	<b>300</b> (representativas de diferentes estadios de la infección, incluyendo <b>20</b> muestras positivas fuertes (>50 ng/mL) y <b>20</b> cercanas al valor de corte)
	<b>Paneles de Referencia</b> (seroconversión)	<b>5 paneles</b>	<b>5 paneles</b>
<i>Límite de detección</i>	<b>Estándares</b>	-	<b>Estándar de HBsAg</b> (NIBSC, OMS)
<i>Especificidad</i>	<b>Muestras negativas</b>	<b>200</b> Donantes de sangre <b>100</b> Muestras con potenciales reacciones cruzadas (Factor reumatoide +, gestantes, nefrópatas, y otras entidades virales, anticuerpos antinucleares)	<b>20</b> Muestras que hayan resultado falsas positivas en el ensayo de pesquisaje <b>50</b> Muestras con potenciales reacciones cruzadas (Factor reumatoide +, gestantes, nefrópatas, y otras entidades virales, anticuerpos antinucleares)
<i>Precisión</i> (Repetibilidad Reproducibilidad)	<b>Muestras positivas débiles</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<i>Robustez</i> (Temperatura Tiempos de Incubación)	<b>Muestras positivas fuertes, positivas débiles y negativas</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

## ANEXO 8. Criterios utilizados para la evaluación del desempeño de los ensayos para la detección de antígeno p24 del VIH 1.

Característica funcional	Muestras a evaluar		Criterio de Aceptación
<i>Sensibilidad diagnóstica</i>	Muestras positivas	50 positivas para Ag p24 50 sobrenadantes de cultivos celulares de diferentes subtipos del VIH-1	Identificación correcta (después de la neutralización)
	Panel de Referencia (seroconversión)	10 muestras con concentración de Ag p24 conocida (bajo título)	
<i>Límite de detección</i>		Utilizar un estándar internacional	< 50 pg/mL
<i>Especificidad diagnóstica</i>		200 donantes de sangre 250 Muestras con potenciales reacciones cruzadas (Factor reumatoide +, gestantes, nefrópatas, y otras entidades virales, anticuerpos antinucleares)	≥ 99,5 % con neutralización

**Comité Editorial**

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: [cecmed@cecmed.sld.cu](mailto:cecmed@cecmed.sld.cu)

Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos.

CECMED