

REVISIÓN

Notas de la historia de la metrología en las Ciencias del Laboratorio Clínico

Francisco Javier Gella Tomás

BioSystems, S.A., Barcelona, España, y Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular

Recibido el 18 de febrero de 2013; aceptado el 25 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 21 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Historia;
Metrología;
Trazabilidad;
Métodos de referencia;
Métodos definitivos;
Procedimientos de medida de referencia;
Materiales de referencia

KEYWORDS

History;
Metrology;
Traceability;
Reference methods;
Definitive methods;
Reference measurement procedures;
Reference materials

Resumen Según la moderna teoría metroológica la exactitud se define mediante la incertidumbre de medida y la trazabilidad. La incertidumbre de medida es una expresión numérica del grado de inexactitud del resultado y la trazabilidad relaciona el resultado con referencias establecidas, permitiendo su reproducibilidad en el tiempo y entre laboratorios.

Para relacionar el resultado de una medida con referencias establecidas se precisa una cadena de comparaciones (de trazabilidad) que se establece en forma de una jerarquía descendente, desde la referencia metroológica más elevada hasta el resultado de la muestra del paciente.

La historia de la metrología en el laboratorio clínico está principalmente relacionada con el establecimiento o la preparación de procedimientos de medida de referencia y de materiales de referencia.

Diversas organizaciones relacionadas con la metrología de carácter nacional, regional o internacional han desempeñado un papel destacado en la implementación de los principios metroológicos en los laboratorios clínicos.

© 2013 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Notes on the history of metrology in Clinical Laboratory Sciences

Abstract The modern theory of metrology defines the accuracy by means of the measurement uncertainty and the traceability. The measurement uncertainty is a numerical expression of the inaccuracy associated to a measurement result, and the traceability relates the result with established references, thus allowing reproducibility over time, and between laboratories.

A chain of comparisons (of traceability) is required to associate a measured result with established references. The chain is established in the form of a descendent hierarchy, from the highest metrological reference to the result of the patient sample.

The history of metrology in the clinical laboratory is mainly associated with the establishment or preparation of reference measurement procedures and reference materials.

Several regional, national and international organizations associated with metrology have played an important role in the adoption of the metrology principles by the clinical laboratories. © 2013 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Orígenes de la metrología moderna

Los sistemas primitivos de pesos y medidas se basaban en la morfología humana (unidades antropomórficas): codo, yarda (o cúbito), pie, etc. Por consiguiente, no eran unidades «fijas», variaban según la localización, la ocupación o el objeto que se medía.

El inicio de la metrología moderna seguramente puede situarse en 1795, cuando la Asamblea Nacional Francesa adopta el Sistema Métrico Decimal basado en 2 unidades fundamentales: el metro y el kilogramo. Además, los múltiplos y submúltiplos de cada unidad están relacionados entre sí por múltiplos o submúltiplos de 10.

La revolución francesa de 1789, con su ideología oficial de la razón pura, impulsó el concepto de que las unidades de medida debían estar basadas en constantes de la naturaleza (en principio, inmutables en el tiempo). Así, el metro fue definido como la diezmillonésima parte del cuadrante del meridiano terrestre. Para ello, se midió la longitud del meridiano que va desde la Torre del Fuerte en Montjuic (Barcelona) a Dunkerque.

Durante los siguientes decenios numerosos países adoptaron de forma oficial el Sistema Métrico Decimal, entre ellos España en 1849.

La revolución industrial y la creciente globalización del comercio durante el siglo XIX impulsaron la necesidad de disponer de unidades de medida fiables y de aceptación mundial. Este hecho condujo a un tratado diplomático internacional en 1875 denominado «Convención del Metro» por el que se creaba la Oficina Internacional de Pesos y Medidas (BIPM). Este tratado fue firmado por 17 estados, aunque posteriormente se sumaron otros, hasta los 51 Estados miembros actuales. La BIPM tiene como funciones la definición de las unidades y asegurar en todo el mundo la uniformidad de las mediciones y su trazabilidad.

En 1960, durante la 11.^a Conferencia General de Pesos y Medidas, se estableció el Sistema Internacional de Unidades (SI), heredero del Sistema Métrico Decimal y basado en 6 unidades fundamentales: el metro, el kilogramo, el segundo, el kelvin, la candela y el amperio, a las que posteriormente (1971) se agregó el mol.

Las unidades del SI constituyen una referencia internacional de las indicaciones de los instrumentos de medición. Esto permite lograr una equivalencia de las medidas realizadas en lugares distantes o en distintos momentos.

Entre los años 2006 y 2009 el SI se unificó con la norma ISO 31: Quantities and Units (actualmente revisada en la norma ISO/IEC 80000) para instaurar el Sistema Internacional de Magnitudes con las siglas ISQ.

Aparte de la creación de la BIPM y del desarrollo del SI, la aparición durante el siglo XX de los organismos de normalización contribuyó de forma decisiva en el establecimiento de la metrología moderna.

Los Estados Unidos de América fueron pioneros en este ámbito al crear la Oficina Nacional de Normalización (National Bureau of Standards [NBS]) en 1901, sustituyendo a su Oficina de Pesos y Medidas. En 1988 se cambió el nombre a Instituto Nacional de Normalización y Tecnología (National Institute of Standards and Technology [NIST]). La misión de esta organización es la de promover la innovación y la competitividad industrial mediante avances en la ciencia de las medidas, la normalización y la tecnología con la finalidad de mejorar la seguridad económica y la calidad de vida.

En 1947 delegados de 25 países crearon la Organización Internacional de Normalización (ISO) con la finalidad de facilitar la coordinación internacional y unificar las normas industriales.

En 1975 se inician oficialmente las actividades del Comité Europeo de Normalización (CEN), única organización europea con la capacidad de establecer normas para la Unión Europea.

A nivel nacional, en 1986 se crea la Asociación Española de Normalización (AENOR), miembro oficial del CEN y de la ISO, y en 1989 el Centro Español de Metrología (CEM).

Organización Internacional de la Metrología

La metrología dispone de una organización internacional fundada en 1875 en la llamada «Convención del Metro» en la que se creó la BIPM. La Asamblea General de Pesos y Medidas (CGPM) reúne periódicamente a representantes de los Estados miembros para aprobar y poner al día el sistema de unidades. El Comité Internacional de Pesos y Medidas (CIPM) supervisa el trabajo de la BIPM y coopera con otras organizaciones internacionales como la ISO.

El trabajo de la BIPM se distribuye en el mundo mediante una serie de organizaciones regionales de metrología: EUROMET en Europa, NORAMET en el Norte y parte de Centroamérica, ANDIMET agrupa a varios países andinos, SURAMET en el resto de Suramérica, etc. Además, cada país tiene al menos un Instituto Nacional de Metrología (algunos países tienen varios) que lo representa a nivel metrológico y que cuida de diseminar a nivel local las unidades y los patrones (fig. 1).

De forma similar y paralela, además de la ISO, existen organizaciones de normalización regionales, como el CEN, y una organización de normalización en cada país (AENOR en España).

Se han creado también una serie de grupos de trabajo conjuntos de la BIPM con otras organizaciones internacionales. Entre ellos se encuentra el Comité Conjunto de Trazabilidad en Medicina de Laboratorio (JCTLM). También cabe destacar el Comité Conjunto para Guías en Metrología, constituido por 8 organizaciones internacionales, que prepara y promueve la Guía para la Expresión de la Incertidumbre de Medida (GUM) y el Vocabulario Internacional de Metrología (VIM).

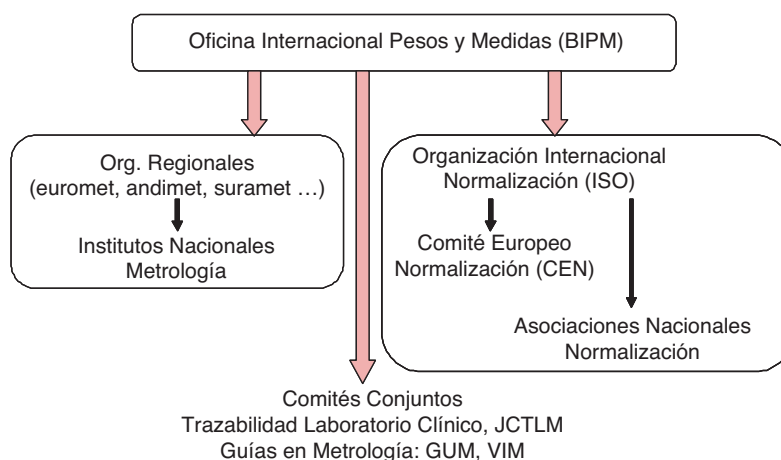


Figura 1 Organización Internacional de la Metrología.

Metrología y laboratorio clínico

Según la moderna teoría metrológica la exactitud del resultado de una medida se define mediante su incertidumbre y su trazabilidad. La incertidumbre es una expresión numérica del grado de inexactitud (o duda) del resultado y la trazabilidad relaciona el resultado con referencias establecidas, permitiendo su reproducibilidad en el tiempo y entre laboratorios.

Para relacionar el resultado de una medida con referencias establecidas se precisa una cadena de comparaciones (de trazabilidad). Se establece en forma de una jerarquía descendente (fig. 2), desde la referencia metrológica más elevada hasta el resultado de la muestra del paciente. La cadena de trazabilidad puede tener más eslabones de los que se muestran en el ejemplo de la figura.

La historia de la metrología en el laboratorio clínico está principalmente relacionada con el establecimiento o la preparación de procedimientos de medida de referencia y de materiales de referencia.

Los primeros trabajos en este sentido fueron realizados por el NBS/NIST que, a partir de 1914, estableció métodos normalizados (Standard Methods in Clinical Chemistry) para la medición de la concentración de varios analitos y los correspondientes materiales de referencia normalizados (Standard Reference Materials [SRM]). Entre ellos: glucosa, pH (fosfatos), colesterol, bilirrubina, urea, urato, creatinina, etc.

Otro tipo de SRM son los patrones internacionales (PI). Estos materiales son preparados bajo la supervisión del Comité de Expertos en Patrones Biológicos (ECBS) creado en 1924 por la Liga de Naciones y acogido en 1947 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los depositarios de los patrones son laboratorios internacionales de patrones biológicos establecidos en varios países. Todos ellos distribuyen gratuitamente muestras a instituciones nacionales y a industrias pero no a laboratorios individuales.

Los PI suelen tener un valor asignado expresado en unidades internacionales (UI). Las UI son un concepto desarrollado por la OMS. Se asigna un valor arbitrario en UI (generalmente 100 UI) al primer lote del material que se prepara. Cuando se agota se sustituye por otro lote al que se le asigna el valor

con referencia al anterior, denominándose entonces 2.º, 3.º, etc. patrón internacional.

Los PI han sido especialmente útiles para analitos cuyas concentraciones difícilmente pueden medirse en el Sistema Internacional de Unidades, como es el caso de diversos antígenos y anticuerpos. No obstante, algunos PI de la OMS (proteínas séricas) han sido, con el tiempo, sustituidos por SRM certificados con valores asignados en unidades de concentración de masa.

En las décadas de los 70 y los 80 el NBS/NIST estableció los métodos de referencia y posteriormente los métodos definitivos basados en la espectrometría de masas mediante dilución isotópica. Los métodos definitivos ocupan la posición más elevada en la jerarquía metrológica (procedimientos de medida primarios) y fueron desarrollados para la medición de la concentración de diversos analitos séricos: calcio, glucosa, urea, urato, colesterol y triglicéridos. En la misma época también se desarrollaron métodos de referencia y definitivos para diversos iones en suero: calcio, cloruro, litio, magnesio, potasio y sodio.

Además de los SRM primarios, el NBS/NIST ha preparado varios SRM secundarios con una matriz sérica. Entre ellos destaca el SRM 909, certificado para 11 analitos mediante la utilización de métodos definitivos.

En 1968 se funda en los Estados Unidos de América el Comité Nacional para la Normalización del Laboratorio Clínico (National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]), dedicado a la elaboración de normas en las diversas áreas del laboratorio clínico.

Un importante hito en la historia de la metrología fue la introducción en 1974 de un programa europeo denominado Oficina Comunitaria de Referencia (Bureau Communautaire de Référence [BCR]) acogido en la Oficina Central para Medidas Nucleares (Central Bureau for Nuclear Measurements [CBNM]) de la Comunidad Económica Europea. El programa BCR tenía como finalidad la preparación de materiales de referencia certificados (Certified Reference Materials [CRM]) y realizar estudios de comparación entre laboratorios. Los primeros CRM fueron de interés industrial pero pronto se desarrollaron también un buen número de CRM de interés para el laboratorio clínico y para el análisis medioambiental.

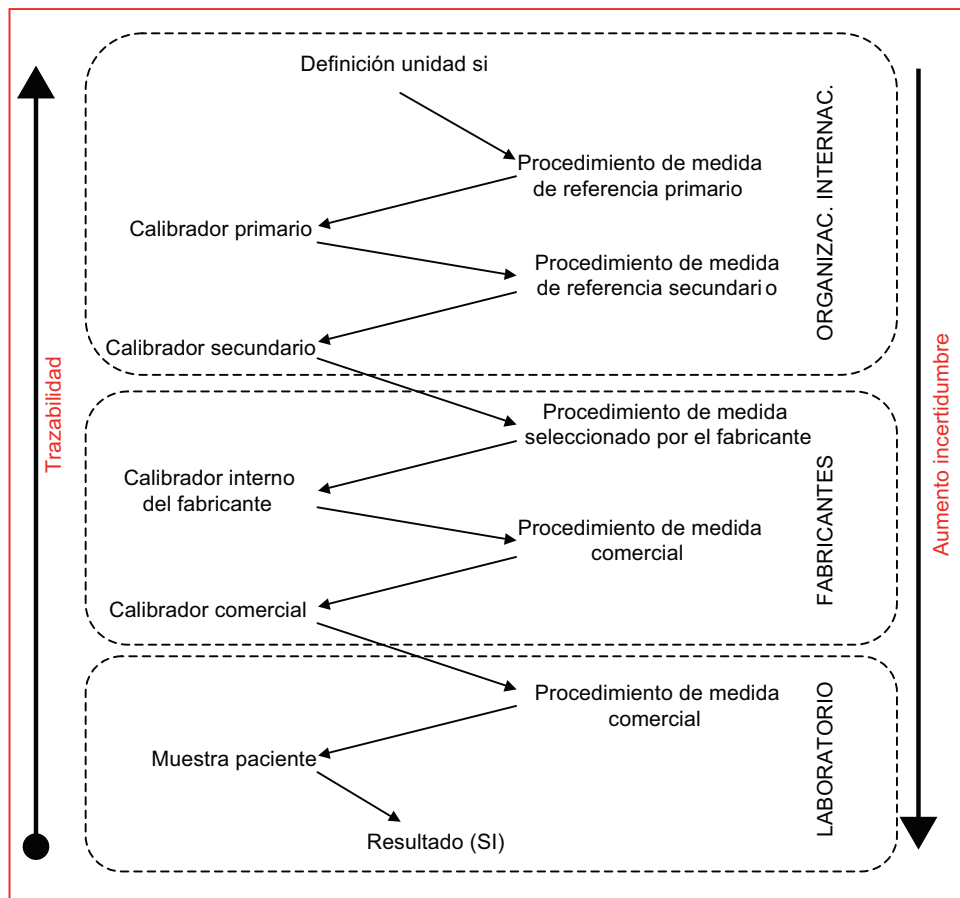


Figura 2 Cadena de trazabilidad.

En 1995 la BCR y la CBNM desaparecen y sus actividades continúan en el nuevo Instituto para Materiales de Referencia y Medidas (Institute for Reference Materials and Measurements [IRMM]). En la actualidad, el IRMM ofrece un amplísimo catálogo de CRM aplicables en distintas actividades.

Al inicio del siglo ^{XXI} existe ya un buen número de CRM de diferentes tipos (primarios, secundarios) preparados por diversos organismos y de aplicación en el laboratorio clínico. Asimismo, se han descrito procedimientos de medida de referencia primarios (o métodos definitivos) para medir la concentración de muchos analitos. Recientemente (2002), se ha creado el Comité Conjunto de Trazabilidad en el Laboratorio Clínico (JCTLM) por acuerdo entre el Comité Internacional de Pesos y Medidas (CIPM), la IFCC y la Cooperación Internacional de Acreditación de Laboratorios (ILAC). El JCTLM ha preparado listados sobre SRM y procedimientos de medida de referencia de aceptación internacional. Otra importante función del JCTLM es la de establecer redes de laboratorios de referencia con la competencia adecuada para asignar valores a los SRM primarios y secundarios. Ejemplos de tales redes con reconocimiento internacional

son las existentes para analitos como el colesterol, la hemoglobina A_{1c} y para determinadas enzimas.

En el 2005 el NCCLS cambia su denominación a Instituto para la Normalización Clínica y del Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI]). El CLSI ha continuado la labor del NCCLS en la publicación de normas y guías. Algunas de ellas son aplicables al estudio de las características metrológicas de los procedimientos de medida.

Bibliografía recomendada

About Clinical and Laboratory Standards Institute [consultado 20 Dic 2012]. Disponible en: www.clsi.org

BIPM - brief history of measurement [consultado 20 Dic 2012]. Disponible en: www.bimp.org

IRMM 50th Anniversary 1960-2010. Institute for Reference Materials and Measurements, Geel, Belgium [consultado 20 Dic 2012]. Disponible en: www/irmm.jrc.ec.europa.eu

Schaffer R, Bowers Jr GN, Melville RS. History of NIST's contributions to development of standard reference materials and reference and definitive methods for clinical chemistry. Clin Chem. 1995; 41:1306-12.