

# SECRETARIA DE SALUD

## **PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-222-SSA1-2002, Que establece las especificaciones sanitarias de los reactivos: hemoclasificadores para determinar grupos de sistema ABO, Anti Rh para identificar el antígeno D y antiglobulina humana para la prueba de Coombs.**

---

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

PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-222-SSA1-2002, QUE ESTABLECE LAS ESPECIFICACIONES SANITARIAS DE LOS REACTIVOS: HEMOCLASIFICADORES PARA DETERMINAR GRUPOS DE SISTEMA ABO, ANTI Rh PARA IDENTIFICAR EL ANTIGENO D Y ANTIGLOBULINA HUMANA PARA LA PRUEBA DE COOMBS.

ERNESTO ENRIQUEZ RUBIO, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4o. de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o. fracciones XXIII y XXIV, 13, apartado A) fracción I, 195, 201, 205, 210, 212, 213, 214, 230, 231, 264, 265 y demás aplicables de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40, 41, 47 y 51 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9o., 15, 24, 99, 100 y demás aplicables del Reglamento de Insumos para la Salud; 28, 39 y 40 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, 2o., literal C fracción II, y 34 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 2o. fracciones I y III, 7o. fracciones V y XVI y 10 fracciones I y III del Decreto por el cual se crea la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, me permito ordenar la publicación en el **Diario Oficial de la Federación** del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-222-SSA1-2002, Que establece las especificaciones sanitarias de los reactivos: hemoclasificadores para determinar grupos de sistema ABO, Anti Rh para identificar el antígeno D; y antiglobulina humana para la prueba de Coombs.

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

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

### PREFACIO

En la elaboración del presente Proyecto participaron las siguientes unidades administrativas e instituciones:

SECRETARIA DE SALUD.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud.

Dirección Jurídica y de Política Normativa.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

SECRETARIA DE ECONOMIA.

Dirección General de Normas.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

Coordinación de Control Técnico de Insumos.

Banco Central de Sangre, Centro Médico La Raza.

Banco Central de Sangre, Centro Médico Siglo XXI.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIAL DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS.

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

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

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION.  
Consejo Coordinador de la Industria Médica.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.  
Escuela Superior de Medicina.  
Asistencia Técnica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.  
Facultad de Química.

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A. C.

## INDICE

1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones, símbolos y abreviaturas
4. Designación del producto
5. Especificaciones
6. Muestreo y clasificación de defectos
7. Métodos de prueba
8. Envasado y embalaje
9. Almacenamiento
10. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
11. Bibliografía
12. Observancia de la norma

### 1. Objetivo y campo de aplicación

#### 1.1 Objetivo.

Esta Norma Oficial Mexicana establece las especificaciones mínimas sanitarias que deben cumplir los reactivos: hemoclasificadores para determinar grupos de sistema ABO, Anti Rh para identificar el antígeno D y antiglobulina humana para la prueba de Coombs; y señala los métodos de prueba para la verificación de los mismos.

#### 1.2 Campo de aplicación.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional, para todas las industrias, laboratorios y establecimientos dedicados a la fabricación, importación y distribución de los reactivos: hemoclasificadores para determinar grupos de sistema ABO, Anti Rh para identificar el antígeno D y antiglobulina humana para la prueba de Coombs.

### 2. Referencias

Para la correcta aplicación de esta norma, es conveniente consultar las siguientes normas:

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

2.2 NOM-137-SSA1-1995, Información Regulatoria-Especificaciones generales de etiquetado que deberán ostentar los dispositivos médicos, tanto de manufactura nacional como de procedencia extranjera.

2.3 NMX-Z-012-1987, Muestreo para la Inspección por Atributos.

### 3. Definiciones, símbolos y abreviaturas

#### 3.1 Definiciones

Para efectos de esta Norma se entiende por:

3.1.1 **Agglutininas**, a los anticuerpos que aglutinan eritrocitos.

**3.1.2 Aglutinación**, al proceso por el cual los glóbulos rojos sensibilizados se unen y ligan entre sí.

**3.1.3 Anticuerpo**, a la proteína protectora producida por la respuesta inmune del individuo ante la estimulación inducida por un antígeno.

**3.1.4 Anticuerpo monoclonal**, al anticuerpo que es específico de un antígeno y que es producido por un hibridoma de célula B (una línea celular derivada por la fusión de una sola célula B normal con una línea tumoral de células B inmortales). Los anticuerpos monoclonales se usan extensamente en investigación y en el diagnóstico clínico y el tratamiento.

**3.1.5 Antisuero**, al suero que contiene anticuerpos específicos de ese antígeno.

**3.1.6 Avidez**, al tiempo que tarda en reaccionar un anticuerpo con su antígeno correspondiente.

**3.1.7 Clona**, a la población de células genéticamente idénticas, derivadas de divisiones sucesivas de una sola célula progenitora.

**3.1.8 Componente**, a cualquier elemento, sustancia, enzima, metabolito, etc., cuya concentración o presencia en los tejidos, fluidos, secreciones y excreciones del cuerpo humano, sea de interés médico para el diagnóstico.

**3.1.9 Equipos de reactivos**, al juego de reactivos utilizados para medir la concentración de cualquier componente de interés médico presente en los especímenes de tejidos, fluidos, excreciones y secreciones del cuerpo humano, de acuerdo a un método analítico específico y en un instrumento de medición especificado.

**3.1.10 Eritrocito**, al glóbulo rojo (el tipo celular más numeroso) que contiene el pigmento rojo hemoglobina y es responsable del transporte de oxígeno a los tejidos.

**3.1.11 Especificidad**, a la característica que presentan los anticuerpos de reaccionar únicamente con su antígeno correspondiente

**3.1.12 Fenómeno de Rouleaux (pilas de monedas)**, a la reacción en la cual los glóbulos rojos parecen aglutinarse. Por lo tanto, se trata de una aglutinación falsa (seudoaglutinación).

**3.1.13 Gravedades**, a la fuerza centrífuga que está expresada en términos de múltiplos de la unidad gravitacional. Se puede considerar sinónimo de fuerza centrífuga relativa (FCR), y se define como la proporción de fuerza que aplicada sobre la masa de 1 gramo en una unidad de fuerza gravitacional de 981 dinas alcanza una velocidad rotacional particular en una centrífuga. La aceleración  $a$  en un radio  $r$ , con  $n$  revoluciones por minuto, y en una unidad de masa (1 gramo) está dado por la expresión:

$$a = (4 \pi^2 / 3600) r n^2 = 0,0109 r n^2$$

En términos del campo gravitacional terrestre ( $981 \text{ cm /s}^2$ ), la ecuación para la aceleración (o fuerza gravitacional) se convierte en:

$$FCR = [(0,0109) / (981)] [r n^2] = 1,11 \times 10^{-5} r n^2$$

**3.1.14 Hemolisina**, al anticuerpo que se combina con el complemento y destruye (hemolisa) los glóbulos rojos portadores del antígeno correspondiente.

**3.1.15 Lote**, a la cantidad específica de cualquier materia prima o insumo, que haya sido elaborada en un ciclo de producción, bajo condiciones equivalentes de operación y durante un periodo determinado.

**3.1.16 Plasma**, a la porción líquida de la sangre que transporta las células y otros componentes-proteínas, factores de coagulación y sustancias químicas.

**3.1.17 Proceso**, al conjunto de actividades relativas a la obtención, elaboración, fabricación, preparación, conservación, mezclado, acondicionamiento, envasado, manipulación, transporte, distribución, importación, exportación, almacenamiento y expendio o suministro al público de los dispositivos médicos.

**3.1.18 Prozona**, a los falsos negativos a bajas diluciones o en suero sin diluir.

**3.1.19 Prueba Antiglobulina**, a la técnica que emplea reactivo de antiglobulina para detectar la presencia de globulina humana en los glóbulos rojos sensibilizados.

**3.1.20 Prueba de Antiglobulina Directa (PAD)**, a la técnica que se utiliza para detectar la presencia de globulina humana en la superficie de las células sensibilizadas in vivo.

**3.1.21 Prueba de Antiglobulina Indirecta (PAI)**, a la técnica de aglutinación en tubo, también llamada prueba de Coombs, que emplea suero antiglobulínico para demostrar que los anticuerpos incapaces de causar aglutinación directa, se combinan con los receptores eritrocitarios específicos.

**3.1.22 Seudoaglutinación**, a la aglutinación falsa que suele deberse a alteración de la proporción albúmina/globulinas.

**3.1.23 Suero**, al líquido que rodea a los glóbulos rojos coagulados.

**3.1.24 Título (Potencia)**, a la recíproca de la dilución del último tubo en donde todavía se observa una cruz (+) de aglutinación.

**3.2 Símbolos y abreviaturas.**

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

%	Por ciento
°C	Grado Celsius
CAN/CGSB	Canadian General Standard Board
cm	centímetro
CRM	Certificate Reference Materials
D.O.F.	<b>Diario Oficial de la Federación</b>
EDTA	Etilen diamino tetraacético
FCR	Fuerza Centrífuga Relativa
F.D.A.	Food and Drug Administration U.S.A.
g	Gramo
g/L	Gramo por litro
h	Hora
mg	Miligramo
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mm <sup>2</sup>	Milímetro cuadrado
NBS	National Bureau Standards
NOM	Norma Oficial Mexicana
NRS	National Reference Standards
rpm	Revoluciones por minuto
s	Segundo
SI	Sistema Internacional de Unidades de Medida
SRM	Standard Reference Materials
SSA	Secretaría de Salud

#### **4. Designación del producto**

**4.1** Hemoclasificadores para determinar grupos del sistema ABO.

**4.1.1** Tipo Anti A de origen monoclonal (mezcla de monoclonales).

**4.1.2** Tipo Anti B de origen monoclonal (mezcla de monoclonales).

**4.1.3** Tipo Anti AB de origen monoclonal (mezcla de monoclonales).

4.1.4 Tipo Anti A, Anti B, Anti AB de origen monoclonal (mezcla de monoclonales) para prueba de tarjeta de gel.

4.2 Anti Rh para identificar el antígeno D.

4.2.1 Tipo 1 Anti Rh (D) para prueba en salina en tubo.

4.2.2 Tipo 2 Anti Rh (D) albuminoso (mezcla de monoclonales).

4.2.3 Tipo 3 Anti Rh (D) de origen monoclonal (mezcla de monoclonales), para prueba de tarjeta de gel.

4.3 Antiglobulina humana para la prueba de Coombs.

4.3.1 Antisero antiglobulina humana para la prueba de Coombs.

4.3.2 Antisero antiglobulina humana para la prueba de Coombs para prueba de tarjeta de gel.

## 5. Especificaciones

5.1 Especificaciones Generales para los Reactivos Hemoclasificadores para determinar grupos del sistema ABO, reactivo anti Rh para identificar el antígeno D, y reactivo Antiglobulina Humana para la prueba de Coombs.

5.1.1 El producto debe provenir de clones puros específicos y debe prepararse en forma aséptica.

5.1.2 El producto final debe esterilizarse por filtración, ser transparente y estar libre de partículas extrañas.

5.1.3 La fecha de expiración de un lote no deberá ser menor de un año y en el caso de tarjeta de gel no deberá ser menor a 10 meses y mantenerse a las condiciones indicadas por el fabricante y comenzará en el momento en el que se realizó la última prueba validada de potencia al producto final.

5.1.4 Esterilidad. El producto final deberá ser estéril y tener un conservador que podrá ser azida de sodio.

5.1.5 Especificidad. El producto debe estar libre de aglutininas diferentes a las especificadas en la etiqueta.

5.1.6 Cada lote del reactivo debe ser probado por el fabricante por todos los métodos recomendados al usuario en el marbete del dispositivo y en el instructivo de uso.

5.1.7 Los reactivos deberán ser evaluados y aprobados antes de su registro en la SSA.

5.1.8 Para el control de lavado de material verificar la limpieza del material agregando suero de Coombs con solución salina, y no debe presentarse aglutinación.

5.2 Especificaciones de los reactivos hemoclasificadores para determinar grupos del sistema ABO.

5.2.1 El producto preparado debe ser de origen monoclonal o proveniente de tecnología recombinante.

5.2.2 Código de colores:

SUERO	COLOR DEL SUERO	COLOR DE LA ETIQUETA	COLOR DEL BULBO DE LOS GOTEROS
ANTI A	AZUL	AZUL	AZUL
ANTI B	AMARILLO	AMARILLO	AMARILLO
ANTI AB	AMBAR	BLANCO	BLANCO

**Nota:** Los bulbos de los goteros pueden ser todos negros o bien todos blancos. Los colorantes utilizados no deberán tener efecto deletéreo en el producto.

5.2.3 Avidéz. La avidéz de los reactivos hemoclasificadores para determinar grupos sanguíneos del Sistema ABO, en la prueba en placa y a temperatura ambiente, debe ser tal, que la aglutinación de los

eritrocitos del tipo correspondiente se inicie en el tiempo máximo que se especifica para cada subgrupo, contados a partir del momento en que se ponen en contacto suero y eritrocitos y el tamaño de los cúmulos aglutinados no debe ser menor de 1 mm de diámetro.

SUERO	GRUPO SANGUINEO O SUBGRUPO DE LOS ERITROCITOS ENSAYADOS	NUMERO DE ESPECIMENES AL AZAR EN PRUEBAS	MAXIMO TIEMPO EN SEGUNDOS PARA QUE SE INICIE LA AGLUTINACION
ANTI A	A <sub>1</sub>	3	Inicia a los 2 s y se completa a los 30s
	A <sub>2</sub>	2	
	A <sub>1</sub> B	1	
	A <sub>2</sub> B	3	
	A <sub>3</sub>	1	
	A <sub>x</sub>	1	
ANTI B	B	3	Inicia a los 2 s y se completa a los 30s
	A <sub>1</sub> B	4 3	
	A <sub>2</sub> B	1	
ANTI AB	A <sub>1</sub>	2	Inicia a los 2 s y se completa a los 30s
	A <sub>2</sub>	2	
	B	3	

**5.2.4 Título de aglutinación (Potencia).** El título mínimo de los reactivos hemoclasificadores o del reactivo de origen monoclonal aceptable para cada grupo o subgrupo de eritrocitos de prueba se indica en la siguiente tabla:

SUERO	GRUPO SANGUINEO O SUBGRUPO DE LOS ERITROCITOS DE PRUEBA	NUMERO DE ESPECIMENES PROBADOS	TITULO MINIMO ACEPTABLE
ANTI A	A <sub>1</sub>	2	128
	A <sub>2</sub>	2	128
	A <sub>1</sub> B	2	128
	A <sub>2</sub> B	3	32
ANTI B	B	2	128
	A <sub>1</sub> B	2	128
	A <sub>2</sub> B	2	128
ANTI AB	A <sub>1</sub>	2	128
	A <sub>2</sub>	2	64
	B	2	256
	A <sub>2</sub> B	2	64

**5.2.5** Los reactivos hemoclasificadores deben ser transparentes y libres de partículas.

**5.2.6** Los reactivos hemoclasificadores deben tener un pH de 6,9 a 7,4.

**5.3** Especificaciones del reactivo ANTI Rh para identificar el antígeno D.

**5.3.1** La fecha de expiración de un lote no deberá ser menor de un año y comenzará en el momento en el que se realizó la última prueba validada de potencia.

**5.3.2** El agregado de sueros de los cuales se harán lotes, debe mantenerse a temperatura no mayor de + 5°C.

**5.3.3** Deberá registrarse diariamente la temperatura de los congeladores o refrigerados utilizados para conservar los sueros.

**5.3.4** El reactivo hemotipificador debe ser de origen monoclonal.

**5.3.5** El reactivo hemotipificador Anti-D de origen monoclonal debe ser adecuado para la tipificación en placa, tubo o tarjeta de gel, siguiendo la técnica correspondiente.

**5.3.6** En caso de reactividad negativa se deberá llevar a prueba de Coombs en las diferentes técnicas.

**5.3.7** Avidéz. La aglutinación macroscópica deberá iniciarse máximo a los 30 s y al final de los 2 min deberá haber algunos aglutinados (cúmulos) de aproximadamente 1 mm de diámetro. Este requisito se aplica a los reactivos de la prueba en placa y a los del método modificado en tubo.

SUERO	GRUPO SANGUINEO O SUBGRUPO DE LOS ERITROCITOS ENSAYADOS	NUMERO DE ESPECIMENES AL AZAR EN PRUEBAS	MAXIMO TIEMPO EN SEGUNDOS PARA QUE SE INICIE LA AGLUTINACION
ANTI D	R <sub>1r</sub>	3	Dentro de los 30 s de mezcla
	R <sup>0</sup> <sub>r</sub>	3	
	D débil	1	

**5.3.8** El título mínimo aceptable para los reactivos Anti D salino prueba en tubo, Anti D albuminoso (mezcla de monoclonales) prueba en tubo y Anti D albuminoso para prueba en placa y la prueba modificada en tubo deberá ser de 32.

**5.3.9** Cada lote de reactivo debe ser probado por el fabricante por todos los métodos recomendados al usuario en el instructivo de uso.

**5.4** Especificaciones del reactivo antiglobulina humana para la prueba de Coombs.

**5.4.1** No debe añadirse al producto final ningún colorante, a menos que se demuestre que el colorante no tiene ningún efecto deletéreo en el producto. Los colorantes azules o amarillos quedan excluidos.

**5.4.2** La fecha de caducidad de un lote deberá ser mayor de un año, y en el caso de tarjeta de gel no deberá ser menor a 10 meses y deberá mantenerse conforme a las condiciones indicadas en el instructivo, y comenzará en el momento en el que se realizó la última prueba validada de potencia. El agregado de sueros del que se obtienen los lotes individuales, debe mantenerse a una temperatura que no exceda de 8°C ± 5°C y su fecha de caducidad no excederá de dos años a partir del tiempo en que se diluyó el suero original.

**5.4.3** Deben existir registros de temperatura de los congeladores y refrigeradores en los que se conserva el agregado de sueros.

**5.4.4** Especificidad. El producto final debe estar libre de actividad hemolítica o de aglutinación de eritrocitos no sensibilizados de cualquier grupo ABO después de incubación. Debe incluir eritrocitos humanos frescos, eritrocitos de sangre coagulada que ha sido refrigerada y en aquellos casos que utilicen procedimientos enzimáticos estandarizados, también eritrocitos tratados con enzimas.

**5.4.5** Detección de anticuerpos contra antígenos de eritrocitos. Al realizar el procedimiento que se describe en el numeral 7.6.2, el suero deberá dar reacciones positivas inequívocas de potencia no menos de 1+ macroscópicamente a la dilución de trabajo con una variedad de eritrocitos sensibilizados que representan anticuerpos a globulinas IgG, C3b, C3d y por lo menos debe utilizarse un ejemplo de cada uno de los siguientes antisueros anti D, anti E, anti Fy<sup>a</sup>, anti K, anti Le<sup>a</sup> y anti Jk<sup>a</sup>.

**5.4.6** El suero de concentración doble de la dilución de trabajo no deberá dar reacciones más débiles que el suero con la potencia de trabajo.

5.4.7 No debe presentarse el fenómeno de prozona.

## 6. Muestreo y clasificación de defectos

### 6.1 Selección de la muestra.

Para efectos de muestreo e inspección se deberá aplicar la Norma Mexicana NMX-Z-012-1987. Muestreo para la inspección por atributos. Conservar invioladas las muestras que presenten defectos.

### 6.2 Clasificación de defectos.

#### 6.2.1 Defectos críticos:

6.2.1.1 Material extraño en el interior del producto.

6.2.1.2 Envase primario mal sellado, roto o abierto.

6.2.1.3 Datos del producto diferente en envase primario.

6.2.1.4 Piezas rotas.

6.2.1.5 Piezas faltantes.

6.2.1.6 Piezas desensambladas.

6.2.1.7 Falta de instrucciones de uso.

6.2.1.8 Ausencia de datos o leyendas en idioma español.

6.2.1.9 Ausencia total de datos o leyendas, o si está ausente o ilegible alguno de los siguientes datos en el envase primario:

6.2.1.9.1 Nombre genérico del producto.

6.2.1.9.2 Cualquiera de los datos indicados en el nombre genérico del producto.

6.2.1.9.3 Número de lote.

6.2.1.9.4 Desechable (o leyendas alusivas).

6.2.1.9.5 Marca o logotipo, razón social o nombre y domicilio del fabricante.

6.2.1.9.6 Nombre y domicilio del proveedor.

6.2.1.9.7 Fecha de fabricación, puede estar implícita en el lote.

#### 6.2.2 Defectos mayores:

6.2.2.1 Envase primario sucio o manchado.

6.2.2.2 No cumplir con otros requisitos de etiquetado indicados en la legislación aplicable.

6.2.2.3 Material extraño dentro del envase primario.

6.2.2.4 Si está ausente o ilegible alguno de los siguientes datos o leyendas en el envase primario.

6.2.2.4.1 Número de registro otorgado por la SSA.

6.2.2.4.2 Instrucciones de conservación.

#### 6.2.3 Defectos menores:

6.2.3.1 Si está ilegible o ausente el dato "País de Origen" en envase primario.

6.2.3.2 Si está borroso pero legible alguno de los datos o leyendas mencionados en envase primario o embalaje.

6.2.3.3 Etiquetas rotas, desgarradas o mojadas, pero con información legible y completa en envase primario.

### 6.3 Criterios de aceptación o rechazo.

<b>Tabla 1. Criterios de aceptación y rechazo</b>	
<b>TIPO DE DEFECTO</b>	<b>N C A</b>
Crítico	1,0

Mayor	2,5
Menor	6,5

## 7. Métodos de prueba

Los instrumentos y equipos de medición deben estar calibrados bajo los términos que establece la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Realizar las pruebas a temperatura de laboratorio, a menos que se indique otra cosa en el método específico.

Dejar estabilizar a las condiciones ambientales del laboratorio las muestras y los instrumentos o equipos durante un periodo mínimo de dos horas, a menos que el método específico indique otras condiciones.

Todas las pruebas deben realizarse empleando disolventes y reactivos grado analítico, agua destilada y material de vidrio borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica, a menos que se indiquen otras condiciones.

Los reportes de las pruebas deben incluir la siguiente información, además de la que se requiera en específico en cada prueba:

- Referencia a la presente Norma.
- Lugar y fecha de la prueba.
- Número de las muestras probadas.
- Nombre y marca del producto.
- Lote de prueba.
- Resultado de la prueba.
- Cualquier incidente que pueda influir en el resultado de la prueba.
- Nombre del analista que efectuó la prueba.

### 7.1 Selección de la muestra.

Para pruebas de laboratorio realizar el muestreo al azar de la cantidad mínima requerida de muestras provenientes de un mismo lote.

**7.2 Métodos de prueba generales para los reactivos hemoclasificadores para determinar grupos del sistema ABO, para el reactivo ANTI Rh para identificar el ANTIGENO D, y para el reactivo Antiglobulina Humana para la prueba de Coombs.**

**7.2.1 Esterilidad:** Como el producto es de uso in vitro, se requiere realizar lo siguiente:

**7.2.1.1** Seleccionar 3 muestras del producto, si el número de frascos del lote es menor o igual que 100; si el número de frascos del lote es mayor de 100, agregar 1 frasco por cada 50 frascos adicionales del lote. El número de frascos no debe exceder de 10 envases.

**7.2.1.2** Transferir asépticamente 1,0 mL a 15 mL del medio líquido de tioglicolato e incubar de 30°C a 35°C durante 14 días.

**7.2.1.3** Observar diariamente, si existe evidencia de crecimiento microbiano, por la presencia de turbidez.

**7.2.1.4** Cuando en la mezcla medio de cultivo-muestra, se produce turbidez inherente a la muestra y no se puede determinar visualmente la contaminación, a partir del cuarto día de incubación, transferir 1,0 mL de la mezcla a un volumen igual del medio líquido de tioglicolato e incubar durante 14 días y observar diariamente durante este periodo.

**7.2.1.5** Si existe crecimiento microbiano, repetir la prueba con el mismo número de muestras. Si se vuelve observar contaminación, repetir la prueba con el doble de muestras, inoculadas e incubadas en las mismas condiciones de tiempo y temperatura.

**7.2.1.6** Simultáneamente a las pruebas incubar testigos negativos del medio de cultivo en las mismas condiciones de tiempo y temperatura que los medios de prueba.

**7.2.1.7** Interpretación de resultados.

**7.2.1.7.1** Los resultados de los controles negativos deben ser los esperados, para considerar válidos los resultados.

**7.2.1.7.2** Si no hay evidencia de crecimiento microbiano, la muestra cumple los requisitos de la prueba de esterilidad.

**7.2.1.7.3** Si hay evidencias de crecimiento microbiano, la muestra no cumple los requisitos de la prueba.

**7.2.1.8** Efectuar la prueba de promoción de crecimiento al medio líquido de tioglicolato, de acuerdo a lo establecido en la edición vigente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

**7.3** Métodos de prueba para los reactivos hemoclasificadores para determinar grupos de sistema ABO.

**7.3.1** Avidez.

**7.3.1.1** Procedimiento de lavado de eritrocitos. Colocar en un tubo de ensayo de 10 mm x 75 mm los eritrocitos y adicionar de 3 mL a 4 mL de solución salina (9 g NaCl/L). Centrifugar 3 min a 3 400 rpm (900 FCR a 1 000 FCR). Transcurrido dicho tiempo decantar el sobrenadante. Repetir este procedimiento en dos ocasiones más. Después de la tercera centrifugación, con ayuda de una pipeta Pasteur eliminar todo el sobrenadante.

**7.3.1.2** Preparación de una suspensión al 10% de eritrocitos lavados. Colocar 4,5 mL de solución salina (9 g NaCl/L) más 0,5 mL de paquete eritrocitario y mezclar perfectamente.

**7.3.1.3** Procedimiento. Colocar una gota de células específicas para el reactivo a evaluar en una placa de vidrio y junto a ella una gota del mismo volumen del reactivo sin que se toquen. Mezclar las células y el reactivo con un aplicador de madera (formando un círculo de 25 mm de diámetro) al mismo tiempo poner en marcha un cronómetro. La placa de vidrio no deberá estar en contacto con superficies que tengan temperatura superior a 30°C. Enseguida dar a la placa un movimiento rotatorio con las manos y estar atento al momento en que inicie la aglutinación (el tamaño de los cúmulos debe tener un diámetro de 1 mm para ser aceptables), en ese momento parar el cronómetro. Anotar el tiempo.

**7.3.2** Especificidad.

**7.3.2.1** Procedimiento de lavados de eritrocitos. Colocar en un tubo de ensayo de 10 mm x 75 mm los eritrocitos del grupo O, A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B y variantes débiles del grupo A y adicionar de 3 mL a 4 mL de solución salina (9 g NaCl/L). Centrifugar 3 min a 3 400 rpm (900 FCR a 1 000 FCR). Transcurrido dicho tiempo decantar el sobrenadante. Repetir este procedimiento en dos ocasiones más. Después de la tercera centrifugación, con ayuda de una pipeta Pasteur eliminar todo el sobrenadante.

**7.3.2.2** Preparación de una suspensión al 3% de eritrocitos lavados. Colocar 9,7 mL de solución salina (9 g NaCl/L), más 0,3 mL de paquete eritrocitario y mezclar perfectamente.

**7.3.2.3** Preparación de las muestras. Preparar una suspensión al 3% en solución salina (9 g NaCl/L) de eritrocitos de grupo A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>1</sub>B, A<sub>2</sub>B, B y O. De acuerdo al reactivo a evaluar, rotular una serie de tubos, identificando cada tubo con el grupo de las células de prueba. Agregar a cada tubo una gota del reactivo a evaluar y una gota de la suspensión de eritrocitos correspondientes a los tubos marcados con las células de prueba. Los tubos se mantienen 2 h a temperatura ambiente y posteriormente se centrifugan 15 s a 60 s de 900 a 1 000 FCR.

**7.3.2.4** Interpretación. Leer buscando aglutinación. Los reactivos deben contener únicamente las aglutininas especificadas en la etiqueta.

### 7.3.3 Especificidad técnica de gel.

**7.3.3.1** Lavar con solución salina (9 g NaCl/L) eritrocitos del grupo O, A, A<sub>2</sub>, B y variantes débiles del grupo A como A<sub>3</sub> y A<sub>x</sub>. Preparar una suspensión de los eritrocitos de 2% al 5% en el diluyente indicado en el instructivo. Dispensar el volumen indicado por el fabricante de los eritrocitos en los microtubos que contienen anti-A, anti-B, anti-AB y repetir esta operación para cada una de las células suspendidas. Centrifugar conforme a las condiciones que indique el fabricante, en la centrifuga adecuada.

**7.3.3.2** Interpretación. Leer. Los reactivos contenidos en cada uno de los microtubos deberán contener únicamente las aglutininas especificadas en la etiqueta.

### 7.3.4 Limitaciones comunes a los procedimientos de hemoclasificación:

#### 7.3.4.1 Reacciones falsas positivas.

##### 7.3.4.1.1 Anticuerpos insospechados presentes en el antisuero.

**a)** El fabricante debe evaluar los anticuerpos contra antígenos que tengan una incidencia de  $\geq 1\%$  en la población en general.

**b)** El fabricante necesita probar los procedimientos recomendados en el inserto del paquete.

##### 7.3.4.1.2 Contaminación del reactivo en el vial.

**7.3.4.1.3** Auto anticuerpos o proteínas anormales presentes en el suero o plasma cuando se prueban eritrocitos sin lavar.

#### 7.3.4.2 Reacciones falsas negativas.

##### 7.3.4.2.1 No se adiciona el antisuero.

##### 7.3.4.2.2 Falla al seguir las instrucciones del fabricante.

**7.3.4.2.3** Incorrecta técnica al resuspender los eritrocitos después de la centrifugación (agitación muy fuerte).

##### 7.3.4.2.4 No utilizar un antisuero específico que reaccione con una variante del antígeno.

**7.3.4.2.5** El antisuero contiene anticuerpos dirigidos primariamente a un producto-cis del antígeno Rh.

**7.3.4.2.6** Deterioro del anticuerpo en el antisuero debido a contaminación, inapropiado almacenaje o caducado.

### 7.4 Título.

**7.4.1** Hacer diluciones seriadas usando como factor de dilución 2 hasta la dilución 1:512 de los reactivos hemoclasificadores en solución salina (9 g NaCl/L) o medio albuminoso de acuerdo a lo indicado por el fabricante.

**7.4.2** La suspensión de eritrocitos debe ser de 2% al 3% en solución salina (9 g NaCl/L).

**7.4.3** Colocar tubos de ensayo de 10 mm x 75 mm en una gradilla y agregar igual volumen de la dilución del suero y de la suspensión de eritrocitos a cada tubo y mezclar.

**7.4.4** Centrifugar de 15 s a 60 s de 900 FCR a 1 000 FCR.

**7.4.5** Resuspender suavemente las células y bajo iluminación apropiada leer macroscópicamente sin demora.

**7.4.6** Realizar la prueba por duplicado, los títulos de ambas pruebas deben ser reproducibles. Si existen diferencias en las lecturas de dos tubos con la misma dilución del suero, deberá repetirse la prueba.

**7.4.7** Lecturas. Los sueros sin diluir más los eritrocitos no se consideran diluciones. La aglutinación se lee en los tubos con suero que se ha diluido antes de la adición de la suspensión de eritrocitos.

LECTURA	AGLUTINACION	PUNTOS
++++	Total en un solo cúmulo grande.	12

+++	Grandes conglomerados con pocos eritrocitos libres.	10
++	Gran cantidad de conglomerados pequeños con número moderado de eritrocitos libres.	08
+	Conglomerados definidos pero finos (cúmulo de 20 eritrocitos o menos).	05
±	Eritrocitos dispersos que pueden contener ocasionalmente algún conglomerado pequeño.	02
-	Los eritrocitos se mueven libremente. No hay conglomerados visibles.	0

**7.4.8** Títulos mínimos aceptables. El Título de los reactivos hemoclasificadores es el recíproco de la mayor dilución del suero que da una lectura de aglutinación de 1+. Ejemplo: si la dilución del suero es de 1:512 el título es de 512.

**7.4.9** Búsqueda de anticuerpos heteroespecíficos o ausencia de falsas aglutininas.

**7.5** Métodos de prueba para el reactivo ANTI Rh para identificar el ANTIGENO D.

**7.5.1** Avidez.

**7.5.1.1** Preparar una suspensión al 40% o 45% de eritrocitos en albúmina bovina al 22%, suero o plasmas de grupo compatible. Coloque dos gotas de la suspensión de eritrocitos en un portaobjeto previamente calentado a una temperatura de 37°C a 45°C y sobre el mismo portaobjeto coloque una cantidad de reactivo igual a la mitad del volumen de la suspensión de eritrocitos. Mézclense con un aplicador sobre un área aproximada de 20 mm x 40 mm y tómese el tiempo con un cronómetro en el momento en que empieza la aglutinación. Muévase el portaobjeto continuamente durante el periodo de observación. Anotar el tamaño de los cúmulos (aglutinación) al final de los 2 o 3 min y deben corresponder de 3 a 4+ con el suero sin diluir.

**7.5.2** Especificidad.

**7.5.2.1** Preparar no menos de ocho muestras de eritrocitos incluyendo tipos CDe (R1), cDe (R2), cDe (R°), Cde (r'), cdE (r'') y cde (r) y deberán usarse para establecer la especificidad del reactivo. El procedimiento apropiado para el tipo particular de reactivo (salino o alto en proteína) deberá utilizarse. Todos los reactivos Anti D deberán dar reacciones negativas con eritrocitos A, rr y B, rr a temperatura ambiente (22°C a 27°C) a 37°C en albúmina o en suero, o plasmas compatibles de grupo y por la prueba indirecta de antiglobulina.

**7.5.2.2** Para la detección y exclusión de anticuerpos diferentes al Anti D deberá obtenerse un panel de eritrocitos, preferentemente Grupo O y cde (r) teniendo entre ellos la mayoría de antígenos comunes y de baja frecuencia que sea posible. También deberá incluir un Cde (r'), un cdE (r'') y diferentes variantes D débiles. Preparar una suspensión de eritrocitos al 2% que se han lavado tres veces en solución salina (9 g NaCl/L) y resuspender los eritrocitos en la solución salina. Colocar volúmenes iguales de la suspensión de eritrocitos y del reactivo hemoclasificador (ejemplo: 2 gotas de cada uno) en tubos de 10 mm x 75 mm y mezclar. Someter los tubos a cada uno de los siguientes procedimientos.

**7.5.2.2.1** Dejar reposar a temperatura ambiente (22°C a 27°C) por 1 h, centrifugar de 15 s a 60 s de 900 FCR a 1 000 FCR y léanse microscópicamente. Los resultados de todas las pruebas deberán ser negativos cuando se prueban por el método de placa o de salina en tubo.

**7.5.2.2.2** Incubar a 37°C por 1 h, centrifugar como en 7.5.2.2.1 y leer microscópicamente. Los resultados de todas las pruebas deberán ser negativos, excepto para las muestras D débiles probadas con el método de placa por la prueba de la antiglobulina.

**7.5.3** Especificidad para metodología de gel.

**7.5.3.1** Preparar una suspensión de eritrocitos de 2% al 5% de cada uno de los eritrocitos indicados en el numeral 7.5.2. (previamente lavados 3 veces en solución salina) con el diluyente indicado en el instructivo.

**7.5.3.2** Dispensar el volumen indicado por el fabricante de los eritrocitos suspendidos en aquellos microtubos que contienen anti D.

**7.5.3.3** Centrifugar conforme a las condiciones que indique el fabricante, en la centrífuga adecuada.

**7.5.3.4.** Leer. El reactivo anti-D contenido en la tarjeta de gel deberá dar reacciones negativas con eritrocitos Arr y Brr a temperatura ambiente.

#### **7.6 Título.**

**7.6.1** Hacer diluciones usando como factor de dilución 2, hasta la dilución 1:128. Utilizar como diluyente, suero o plasma compatible o bien, albúmina al 20%. Para la prueba salina en tubo utilizar como diluyente solución salina (9 g NaCl/L).

**7.6.2** Eritrocitos. Utilizar eritrocitos R1r', R1R1 y R2r'' y R2R2.

**7.6.2.1** Para la prueba salina en tubo. Preparar una suspensión de eritrocitos de 3% al 5% (que han sido lavados tres veces) y resuspenderlos en solución salina (9 g NaCl/L).

**7.6.2.2** Para la prueba de actividad de alta proteína en tubo. Concentrar los eritrocitos por centrifugación, eliminar el plasma o suero sobrenadante y hacer una suspensión del 3% al 5% de eritrocitos no lavados, en albúmina o en suero o plasma de grupo compatible.

**7.6.3** Realización de la prueba.

**7.6.3.1** Colocar los tubos de ensayo de tamaño adecuado (ejemplo: 10 mm x 75 mm) en una gradilla y añadir iguales volúmenes de la dilución apropiada del suero y de la suspensión de eritrocitos (ejemplo: 2 gotas de cada uno) a cada tubo y mezclar.

**7.6.3.2** Incubar a 37°C por 60 min.

**7.6.3.3** Centrifugar de 15 s a 60 s de 900 FCR a 1 000 FCR.

**7.6.3.4** Resuspender nuevamente los eritrocitos y leer inmediatamente con el microscopio la aglutinación bajo la iluminación apropiada.

**7.6.3.5** Los títulos de aglutinación se realizan siempre por duplicado y deberán de repetirse si existe diferencia en las lecturas de dos tubos con la misma dilución del suero.

**7.6.3.6** Lecturas. Los sueros sin diluir más los eritrocitos no se consideran diluciones. La aglutinación se lee en los tubos con suero que se ha diluido antes de la adición de la suspensión de eritrocitos.

<b>LECTURA</b>	<b>AGLUTINACION</b>	<b>PUNTOS</b>
++++	Total en un solo cúmulo grande.	12
+++	Grandes conglomerados con pocos eritrocitos libres.	10
++	Gran cantidad de conglomerados pequeños con número moderado de eritrocitos libres.	08
+	Conglomerados definidos pero finos (cúmulos de 20 eritrocitos o menos).	05
±	Eritrocitos dispersos que pueden contener ocasionalmente algún conglomerado pequeño.	02
-	Los eritrocitos se mueven libremente. No hay conglomerados visibles.	0

**7.6.3.7** Títulos mínimos aceptables. El título del reactivo es la recíproca de la mayor dilución del suero que da una lectura de aglutinación de 1+. (Ejemplo: si la dilución del reactivo es de 1:64 el título es de 64).

**7.6.3.8** El título mínimo para Anti D debe ser de ~~16~~ **32** usando eritrocitos apropiados.

**7.7** Métodos de prueba para el reactivo Antiglobulina Humana para la prueba de Coombs.

**7.7.1** Especificidad

**7.7.1.1** Metodología en tubo. Preparar una suspensión al 2% en solución salina (9 g NaCl/L) de los eritrocitos mencionados en el numeral 5.4.4 (lavar los eritrocitos por lo menos cuatro veces en la solución salina). Colocar una gota de la suspensión de eritrocitos en un tubo de ensayo de 10 mm x 75 mm. Añádase la cantidad apropiada del suero antiglobulina humana indicada por el

fabricante en el instructivo y mézclase bien. Centrifugar por 30 s de 900 FCR a 1 000 FCR y examine la aglutinación macroscópicamente. Los eritrocitos probados no deben presentar aglutinación con el antisuero.

#### **7.7.1.2 Metodología de tarjetas de gel.**

Preparar una suspensión al 0,8 %  $\pm$  0,2 % con el diluyente indicado en el instructivo, de todos los eritrocitos mencionados en el numeral 5.4.4 (lavar los eritrocitos por lo menos tres veces en solución salina (9 g NaCl/L). Colocar 50  $\mu$ L de las suspensiones de eritrocitos. Cada suspensión debe dispensarse en un microtubo diferente. Centrifugar conforme a las condiciones establecidas por el fabricante y examinar aglutinación. Los eritrocitos probados no deben presentar aglutinación.

#### **7.7.2 Detección de anticuerpos para los antígenos de los eritrocitos**

##### **7.7.2.1 Detección de anticuerpos IgG metodología en tubo.**

**7.7.2.1.1 Dilución de los antisueros sensibilizadores.** Hacer una serie de diluciones al doble con solución salina (9 g NaCl/L) evitando el acarreo de una dilución a la otra. El número de diluciones para un suero dado, dependerá de determinaciones previas de potencia.

**7.7.2.1.2 Células (eritrocitos).** Eritrocitos frescos que contienen el antígeno correspondiente deberán lavarse tres veces y resuspenderse en solución salina para obtener una suspensión al 2%.

##### **7.7.2.1.3 Realización de la prueba.**

**a.** Colocar en una gradilla tubos de un tamaño apropiado (ejemplo: 10 mm x 75 mm). Añadir volúmenes iguales del suero apropiado y de la suspensión de eritrocitos (ejemplo: 2 gotas de cada uno) a cada uno de los tubos y mezclar. Incúbense a la temperatura apropiada y por el lapso de tiempo apropiado.

**b.** Lavar los eritrocitos de cada tubo un mínimo de tres veces con volúmenes grandes de solución salina y desechar la solución salina después del último lavado.

**c.** Añadir a cada tubo una cantidad apropiada del reactivo Antiglobulina Humana como se indica en el instructivo del fabricante y mezclar. Centrifugar de 15 s a 60 s de 900 FCR a 1 000 FCR y leer inmediatamente resuspendiendo el botón celular bajo iluminación apropiada.

##### **7.7.2.2 Detección de anticuerpos IgG metodología de tarjetas de gel.**

**7.7.2.2.1 Células (eritrocitos).** Eritrocitos frescos que contienen un antígeno correspondiente deberán lavarse 3 veces y resuspenderse en el diluyente indicado en el instructivo para obtener una suspensión al 0,8 %  $\pm$  0,2 %.

##### **7.7.2.2.2 Realización de la prueba.**

Dispensar 50  $\mu$ L de la suspensión de eritrocitos al 0,8% en cada uno de los microtubos y 25  $\mu$ L de cada una de las diluciones del suero apropiado. Incubar durante 15 min a 37°C, centrifugar conforme a lo indicado por el fabricante, en la centrífuga adecuada y leer aglutinación.

#### **7.7.3 Detección de anticuerpos para C3b.**

**7.7.3.1 Dilución del antisuero sensibilizador.** Preparar una serie de diluciones dobles de un suero Anti-Lewis tratado con EDTA (4 mg EDTA/mL de suero) utilizando un amortiguador salino de fosfatos de pH 7,0 como diluyente.

**7.7.3.2 Células (eritrocitos).** Lavar los eritrocitos que contienen el antígeno apropiado de Lewis cuatro veces con un amortiguador salino de fosfatos de pH 7,0 y hacer una suspensión al 20% de eritrocitos.

##### **7.7.3.3 Realización de la prueba.**

**a.** Añadir un volumen de la suspensión de eritrocitos al 20% a cuatro volúmenes de las diluciones respectivas del reactivo e incubar los tubos a 37°C por 90 min. Lavar las células cuatro veces con la solución salina amortiguador y desechar el sobrenadante después del último lavado.

**b.** Añadir dos volúmenes de suero fresco (AB o de un grupo compatible ABO) e incubar los tubos a 37°C por 20 min a 30 min. Lavar cuatro veces con la solución salina amortiguador y descartar el sobrenadante después del último lavado.

**c.** Mezclar volúmenes iguales de eritrocitos sensibilizados y reactivo Antiglobulina Humana. Centrifugar los tubos suavemente y leer inmediatamente resuspendiendo suavemente el botón celular bajo iluminación apropiada.

#### **7.7.4** Detección de anticuerpos C3d metodología en tubo.

**7.7.4.1** Dilución del antisuero sensibilizador. Preparar una dilución al doble de suero Anti-Lewis tratado con EDTA (4 mg EDTA/mL de suero) utilizando un amortiguador salino de fosfatos de pH 7,0 como diluyente.

#### **7.7.4.2** Realización de la prueba.

**a.** Añadir un volumen de una suspensión al 20% de eritrocitos a cuatro volúmenes de las diluciones del antisuero respectivo e incubar los tubos a 37°C por 90 min. Lavar los eritrocitos cuatro veces con el amortiguador salino.

**b.** Añadir dos volúmenes de suero fresco compatible conteniendo azida de sodio en una concentración final de 0,1%. Tapar los tubos e incubar a 37°C por 15 h. (toda la noche). Lavar los eritrocitos cuatro veces con el amortiguador salino y descartar el sobrenadante después del último lavado.

**c.** Mezclar volúmenes iguales de los eritrocitos sensibilizados y el reactivo Antiglobulina Humana. Centrifugar por 15 s de 900 FCR a 1 000 FCR los tubos y leer inmediatamente, resuspendiendo suavemente el botón celular bajo iluminación apropiada.

#### **7.7.5** Detección de anticuerpos C3d metodología de tarjetas de gel.

##### **7.7.5.1** Realización de la prueba.

**a)** Añadir un volumen de una suspensión al 20% de eritrocitos a cuatro volúmenes de las diluciones del antisuero respectivo e incubar los tubos a 37°C por 90 min. Lavar los eritrocitos cuatro veces con el amortiguador salino.

**b)** Añadir dos volúmenes de suero fresco compatible teniendo azida de sodio en una concentración final de 0,1%. Tapar los tubos e incubar a 37°C por 15 h (toda la noche) lavar los eritrocitos cuatro veces con el amortiguador salino y descartar el sobrenadante después del último lavado.

**c)** Preparar una suspensión al 0,8% de los eritrocitos sensibilizados con el diluyente recomendado por el fabricante y dispensar el volumen estandarizado por el mismo, en cada uno de los microtubos. Centrifugar conforme lo indique el fabricante, en la centrifuga adecuada y leer aglutinación

## **8. Envasado y embalaje**

### **8.1** Envasado.

El envasado del producto, además de cumplir con lo establecido en el Reglamento de Insumos para la Salud, debe proteger al producto, mantener las condiciones del producto y resistir las condiciones de manejo, transporte y almacenamiento en los diferentes climas del país. El tipo y la calidad del empaque son responsabilidad del proveedor.

### **8.2** Datos o leyendas del envase primario.

El envase primario debe tener impresos, adheridos o adicionados en una etiqueta, además de lo indicado en los artículos 24 y 25 del Reglamento de Insumos para la Salud, los siguientes datos en idioma español, en forma legible e indeleble:

**8.2.1** Marca o logotipo, razón social o nombre y domicilio del fabricante y, en su caso, importador y distribuidor.

**8.2.2** Nombre genérico o comercial del producto.

**8.2.3** Número de lote.

**8.2.4** Fecha de caducidad.

**8.2.5** Instrucciones de conservación y almacenaje

**8.2.6** Fecha de fabricación, puede estar implícita en el número de lote.

**8.2.7** Número de registro otorgado por la SSA.

**8.2.8** País de origen o leyenda "Hecho en México".

**8.2.9** La leyenda "Para uso exclusivo de Laboratorio Clínico o de Gabinete".

**8.2.10** Instrucciones de uso. Para el caso de reactivos hemoclasificadores para determinar grupos del sistema ABO, reactivos Anti Rh para identificar el antígeno D y reactivos antiglobulina Humana para la prueba de Coombs, en cada envase de uno o más frascos del mismo tipo de reactivo debe venir el instructivo de uso, señalando claramente los procedimientos recomendados para utilizar este lote de reactivo, la interpretación de los resultados y las posibles fuentes de error. Debe establecer el nombre y la concentración del conservador utilizado.

**8.2.11** Para el caso de reactivos hemoclasificadores para determinar grupos del sistema ABO, reactivos Anti Rh para identificar el antígeno D y reactivos antiglobulina Humana para la prueba de Coombs, debe indicar el volumen.

**8.2.12** Para el caso de reactivos hemoclasificadores para determinar grupos del sistema ABO, reactivos Anti Rh para identificar el antígeno D y reactivos antiglobulina Humana para la prueba de Coombs, debe indicar la leyenda "exclusivamente para uso in-vitro".

**8.2.13** Para el caso de reactivos antiglobulina Humana para la prueba de Coombs, y en caso de que se trate de Coombs polivalente: anticuerpos Anti-IgG Humana y Anti-C3d Humana.

**8.3** Embalaje.

Caja de cartón corrugado de forma rectangular baja con resistencia mínima al reventamiento de 1,07 Mpa (11 kgf/cm<sup>2</sup>) o algún otro material con propiedades similares, con capacidad para contener los envases primarios.

## **9. Almacenamiento**

Los productos objeto de la presente Norma, deben almacenarse en locales cubiertos, protegidos de la lluvia, de la exposición directa a los rayos del sol, lejos de fuentes emisoras de vapores o de calor, y en condiciones de estiba que aseguren la integridad del producto.

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

Esta Norma no es equivalente con ninguna Norma Internacional o Mexicana.

## **11. Bibliografía**

**11.1** Ley Federal sobre Metrología y Normalización. D.O.F., 1 de julio de 1992.

**11.2** Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización. D.O.F., 13 de enero de 1999.

**11.3** Ley General de Salud. D.O.F., 7 de febrero de 1984.

**11.4** Reglamento de Insumos para la Salud. D.O.F. 4 de febrero de 1998.

**11.5** Cuadro Básico de Insumos para la Salud. D.O.F. 27 de abril de 1999.

**11.6** Blood Grouping Sera, National Standard of Canada, CAN/CGSB-106.1-M86.

**11.7** Anti-Human Serum for the Anti-globulin (Coombs) Test, National Standard of Canada, CAN/CGSB-106.2-M86.

**11.8** Anti-Rh Typing Sera Anti D., National Standard of Canada, CAN/CGSB-106.3-M86.

**11.9** Blood Grouping Sera Code of Federal Regulation 21- Subpart C-660.2 y C-660.50-660.55. (Food and Drug Administration), April 1992.

**11.10** Norma Técnica No. 207 SSA "Para la Identidad y especificidad del Suero Antiglobulina Humana", **Diario Oficial de la Federación**, 28 de septiembre de 1987.

11.11 Norma Técnica No. 208 SSA "Para la Identidad y especificidad de los Sueros Humanos para Determinar Grupos sanguíneos", **Diario Oficial de la Federación**, 28 de septiembre de 1987.

11.12 CFR 21 parte 600-799 abril de 1977, parte 610.12 pp. 52-57

11.13 Sangre y componentes seguros. Módulo 3. Grupos sanguíneos. OMS. Ginebra

11.14 Practical application of new theories and technology in ABO, Rh, and antibody identification. American Association of Blood Banks (1993)

11.15 Abbas, Abul K.; Andrew H.; Pober, Jordan S. Inmunología Celular y Molecular. McGraw-Hill Interamericana. Cuarta edición (2002)

11.16 Monoclonal Antibodies. American Association of Blood Banks (1989).

11.17 Applications of Molecular Biology to Blood Transfusion Medicine. American Association of Blood Banks (1997)

11.18 Guide to Preparation, used and quality assurance of blood components 5th. Edition. Council of Europe (1999)

11.19 Bomilow, I. M. et al. (1996). Gel techniques in blood group serology. Medical lab. Sciences 25, 81-85.

11.20 Hitzler, W. et al. (1989). Gel centrifugation test. And new micro method for blood group typing antibody screening. Artztl Lab. 35, 89-92.

11.21 Lapierre, Y. et al. (1990). The gel test: a new way to detected red cell antigen-antibody reactions. Transfusion 30, 109-113.

11.22 Harry Malasky, MT. ASCP9 SBB, and Deborah Weiland, MS, MT(ASCP) SBB. Immunohematology.

## 12. Observancia de la norma

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

Atentamente

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

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

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

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

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

El presente proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los siguientes 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de

Regulación y Fomento Sanitario, sita en Monterrey número 33, planta baja, colonia Roma, código postal 06700, México, D.F. correo electrónico rfs@salud.gob.mx.

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

### **PREFACIO**

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

SECRETARIA DE SALUD.

Consejo de Salubridad General.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud.

Laboratorio Nacional de Salud Pública.

SECRETARIA DE ECONOMIA.

Dirección General de Normas.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

Coordinación de Control Técnico de Insumos.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

Escuela Superior de Medicina.

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA.

Unidad Xochimilco.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Química.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION.

Consejo Coordinador de la Industria Médica.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS.

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

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.

### **INDICE**

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

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

##### **1.1 Objetivo.**

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

##### **1.2 Campo de aplicación.**

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

## **2. Referencias**

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

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

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

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

### **3.1** Definiciones.

Para efectos de esta Norma se entiende por:

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

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

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

### **3.2** Símbolos y abreviaturas.

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

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

## **4. Especificaciones**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**4.3.1.1.1** Pureza del solvente.

**4.3.1.1.2** Concentración de la solución.

**4.3.1.1.3** Método de preparación reproducible.

**4.3.1.1.4** Aspecto físico.

**4.3.2** Criterios analíticos.

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

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

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

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

**4.3.3** Criterios de estabilidad:

**4.3.3.1** Condiciones de almacenamiento.

**4.3.3.2** Estabilidad del estándar.

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

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

**4.4.1.1** Criterios de identidad:

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

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

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

**4.4.1.1.4** Efectos de la matriz diluyente.

**4.4.1.1.5** Aditivos o conservadores adicionados.

**4.4.1.1.6** Concentración de la solución.

**4.4.1.1.7** Método de preparación del estándar.

**4.4.1.1.8** Claridad del estándar.

4.4.1.1.9 Presentación: Líquido o liofilizado.

4.4.1.1.10 Si se presenta en forma liofilizada.

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

4.4.1.1.10.2 Humedad residual en el liofilizado.

4.4.1.1.10.3 Claridad del estándar reconstituido.

4.4.2 Criterios analíticos:

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

4.4.2.2 Trazo de la curva de calibración.

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

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

4.4.3 Criterios para preescisión interlote.

4.4.3.1 Homogeneidad.

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

4.4.4 Criterios de estabilidad

4.4.4.1 Condiciones de almacenamiento.

4.4.4.2 Estabilidad del estándar de calibración en presentación líquida.

4.4.4.3 Estabilidad del estándar de calibración liofilizado.

4.4.4.4 Estabilidad del estándar de calibración reconstituido.

4.4.4.5 Manejo apropiado de las diferentes presentaciones.

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

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

4.5.1.1 Criterios de identidad.

4.5.1.1.1 Origen del espécimen.

4.5.1.1.2 Características fisicoquímicas.

4.5.1.1.3 Efectos de matriz en las mediciones.

4.5.1.1.4 Componentes que contiene.

4.5.1.1.5 Aditivos o conservadores adicionados.

4.5.1.1.6 Métodos de preparación.

4.5.1.1.7 Claridad del estándar.

4.5.1.1.8 Presentación: Líquido o liofilizado.

4.5.1.1.9 Si se presenta en forma liofilizada.

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

4.5.1.1.9.2 Humedad residual del liofilizado.

4.5.1.1.9.3 Claridad del estándar reconstituido.

4.5.2 Criterios analíticos para la asignación de valores a los componentes o el componente, presentes en el estándar de calibración. Los valores de los componentes deben ser similares a los valores normales de esos componentes en humanos o bien los valores de los componentes deben ser

similares a los obtenidos en una población de individuos normales, esto es, a valores normales de referencia cuando los estándares se presenten en un solo nivel, cuando se encuentren en dos niveles de concentración; los valores deben corresponder en el nivel I a los valores normales y para el nivel II a valores anormales de pacientes.

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

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

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

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

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

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

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

**4.5.3.1** Estándar de referencia de calibración.

**4.5.3.2** Límite máximo de desviación estándar.

**4.5.3.3** Intervalo de desviación estándar.

**4.5.4** Criterios analíticos.

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

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

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

**4.5.4.4** Método e instrumento de medición.

**4.5.4.5** Interferencias.

**4.5.5** Criterios para precisión intralote.

**4.5.5.1** Homogeneidad.

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

**4.5.6** Criterios de estabilidad.

**4.5.6.1** Condiciones de almacenamiento.

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

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

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

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

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

**4.6.1** Instructivo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**6.1.1** Homogeneidad del material.

**6.1.2** Reproducibilidad interlote e intralote.

**6.1.3** Estabilidad del producto final.

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

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

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

**6.1.7** Especificidad (cuando proceda).

**6.1.8** Sensibilidad (cuando proceda).

**6.1.9** Interferencia (cuando proceda).

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

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

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

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

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

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

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

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

**7.3.1** Método de medición.

**7.3.2** Instrumento de medición.

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

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

**7.3.5** Coeficiente de variación aceptado.

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

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

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

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

## **9. Bibliografía**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Atentamente

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