



# ABC DE REACTIVOS CATEGORÍA III DECRETO 3770 DE 2024

## GUÍA PARA LOS USUARIOS “Qué debo tener presente antes de realizar una solicitud”



**Grupo de Investigación Clínica y Apoyo a Sala Especializada de  
Dispositivos Médicos y Reactivos**

**Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías**

**INVIMA**

**2025**

## ABC DE REACTIVOS CATEGORÍA III – DECRETO 3770 DE 2024

### EVALUACIÓN DE DESEMPEÑO/FUNCIONAMIENTO PARA REACTIVOS DE DIAGNÓSTICO IN VITRO-RDIV

#### IMPORTANCIA

Una prueba diagnóstica se refiere a cualquier método para obtener información sobre un paciente. El tipo de información adquirida mediante la utilización de una prueba diagnóstica no sólo incluye la presencia o ausencia de una determinada enfermedad, sino que también es útil para definir las etapas de una enfermedad conocida, o bien, establecer la existencia de determinada condición fisiológica.

El funcionamiento analítico de un RDIV es un componente crítico del proceso de aprobación regulatoria para este tipo de dispositivos ya que demuestra la capacidad del dispositivo para producir resultados confiables y precisos, lo cual es esencial para garantizar la seguridad del paciente y la toma de decisiones clínicas efectivas.

La Regulación de Dispositivos Médicos de Diagnóstico In Vitro (IVDR) de la Unión Europea y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos requieren que los fabricantes de productos IVD demuestren el funcionamiento analítico de sus dispositivos como parte del proceso de presentación regulatoria.

Agencias regionales de América como COFEPRIS y CECMED también adoptan un enfoque integrado e integral para evaluar la información presentada por el fabricante respecto de su calidad para ser considerada evidencia, a fin de apoyar una solicitud de comercialización.

En Colombia, los RDIV se encuentran regulados **por el Decreto 3770 de 2004, modificado por el Decreto 581 de 2017, donde se establece el régimen de registros sanitarios, vigilancia y control para este tipo de productos. De esta manera, la precitada norma establece como requisito fundamental, la demostración del funcionamiento para los productos que se clasifican dentro de la categoría III, que no se comercializan en países de referencia y que sean reactivos de fabricación nacional.**

Esto típicamente implica que los interesados en solicitar una autorización de comercialización de RDIV en Colombia, requieran que los fabricantes realicen estudios para establecer características generales y específicas de funcionamiento de los productos.

En consecuencia, dichos estudios deben ser presentados ante la Comisión Revisora de la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos de diagnóstico In Vitro (SEDMRDIV) en aras de la obtención del concepto aprobatorio del producto, previo a la solicitud del respectivo registro sanitario.

## ¿CUAL ES EL CONTEXTO LEGAL?

Se encuentra especialmente contenido en el Decreto 581 de 2017 “*por el cual se modifica el Decreto número 3770 de 2004 y se dictan otras disposiciones*” que en su artículo 1º determina lo siguiente:

*“Artículo 1º. Modifíquese el artículo 8º del Decreto número 3770 de 2004, modificado por el Decreto número 4124 de 2008, el cual quedará así:*

*“Artículo 8º. Registro sanitario de reactivos de diagnóstico in vitro categoría III y término para su expedición. Los reactivos de diagnóstico in vitro clasificados como Categoría III (alto riesgo) requieren para su fabricación, almacenamiento, acondicionamiento, importación, exportación y comercialización el registro sanitario expedido por el Invima, previo el cumplimiento de los requisitos establecidos en el presente decreto.*

*Parágrafo 1º. Para la obtención del registro sanitario de los reactivos de diagnóstico in vitro clasificados en la Categoría III (alto riesgo), se requiere la aprobación previa por parte de la Sala Especializada de Reactivos de Diagnóstico In Vitro de la Comisión Revisora del Invima, salvo aquellos reactivos de diagnóstico in vitro clasificados en la Categoría III que cumplan las siguientes exigencias:*

- 1. Que se comercialicen en los siguientes países de referencia: Estados Unidos, Comunidad Económica Europea, Canadá, Japón y Australia, y*
- 2. Que además de cumplir con los requisitos establecidos en el artículo 10 del presente decreto, alleguen el certificado de la autoridad sanitaria competente del país de origen, el cual debe indicar:*
  - a) El nombre específico del reactivo de diagnóstico In Vitro, y si es del caso se deberán señalar sus referencias;*
  - b) Que el producto se vende libremente en dicho país;*
  - c) Que la fecha de expedición del certificado no debe ser mayor a un (1) año. (...)*

## ¿CUALES SON LOS PRODUCTOS A LOS QUE NO LES APLICA EL PASO POR LA SEDMRDIV?

De acuerdo con la norma antes citada los RDIV que se comercialicen en Estados Unidos, Comunidad Económica Europea, Canadá, Japón y Australia, y que dicha comercialización sea demostrada a través de un Certificado de Venta Libre Vigente consularizado o apostillado, emitido por la autoridad sanitaria o gubernamental del país de referencia, no deberán someterse al trámite a través de la SEDMRDIV.

## ¿QUE ES LA EVALUACION DE FUNCIONAMIENTO?

Consiste en una evaluación y análisis de los datos para establecer o confirmar la validez científica, el desempeño/funcionamiento analítico y, en su caso, el desempeño/funcionamiento clínico de un producto. Estos tres elementos citados anteriormente son parte esencial de la evaluación del funcionamiento y debe estar redactado en un plan y en un informe según la legislación europea.

**Será el propio fabricante quien justifique el nivel de pruebas clínicas necesarias para demostrar la conformidad del producto con los requisitos de calidad. El nivel de pruebas deberá estar en función de las características del producto y de su finalidad prevista y sustentarán la finalidad prevista declarada por el fabricante.**

La evaluación del funcionamiento, por tanto, debe demostrar la validez científica, el funcionamiento analítico y el funcionamiento clínico del producto. Los datos y conclusiones extraídas de estos elementos constituirán las pruebas clínicas del producto.

La evaluación del funcionamiento de un producto es un proceso continuo y, para planificar, llevar a cabo de forma continua y documentarla el fabricante debe establecer y actualizar protocolos para llevar a cabo estas actividades donde se debe especificar las características las especificaciones de calidad del producto terminado y el proceso en cuanto a operaciones críticas como la esterilización, estabilidad entre otros así como los criterios aplicados para generar las pruebas clínicas necesarias y su cumplimiento en relación con normas técnicas de calidad para el caso de los estudios internos por ejemplo.

**Se define estudio del funcionamiento como el conjunto de análisis/estudios para establecer o confirmar el funcionamiento analítico y clínico del producto.**

## ¿COMO SE HACE?

Con base en procedimientos definidos y metódicos destinados a demostrar la validez científica y el funcionamiento analítico y clínico. Los datos y conclusiones extraídos de la evaluación constituyen las pruebas clínicas del producto.

## ¿CUANDO SE HACE?

En el mundo, hace parte de los mínimos de la fase de producción y se actualizará durante todo el ciclo de vida del producto, con los datos obtenidos post comercialización, en muchas agencias se exigen evaluaciones de desempeño de los productos de más alto riesgo cada año como mínimo, no obstante, en Colombia la evidencia que se evalúa para otorgar el registro sanitario de productos de alta categoría de riesgo es el desempeño clínico y analítico

## ¿QUE ES VALIDEZ CIENTÍFICA?

La validez científica es "la asociación de un analito con una condición clínica o un estado fisiológico". La metodología para demostrar la validez científica general incluye una revisión

sistemática de la literatura existente (revisada por pares) relevante para el IVD evaluado. Si se identifican lagunas en la validez científica, los fabricantes de IVD deben generar datos adicionales realizando estudios de prueba de concepto, estudios preclínicos o estudios de rendimiento clínico. La validez científica debe planificarse, demostrarse y documentarse en un Informe completo que para Colombia incluye estudios internos, equivalentes a pruebas de desempeño analítico y estudios externos, correspondientes a la demostración del desempeño clínico. No obstante, debe acotarse que solo aplica para reactivos cuyo origen no es un país de referencia para Colombia y aquellos elaborados localmente.

Esta evaluación del funcionamiento de la validez científica, analítica y clínica puede provenir de diferentes fuentes, utilizadas en solitario o en combinación. Pasemos ahora a determinar cuáles pueden ser esas fuentes.

## DEMOSTRACIÓN DE LA VALIDEZ CIENTÍFICA

La Demostración de la Validez Científica forma parte de la Evaluación del Funcionamiento.

Esta la realizará el fabricante basándose en alguna de las siguientes fuentes o en una combinación de estas:

- La información pertinente sobre la validez científica de productos que midan el mismo analito o marcador
- La literatura científica revisada por pares
- Opiniones o posiciones de consenso de expertos procedentes de asociaciones profesionales pertinentes
- Resultados de estudios de pruebas de concepto
- Resultados de estudios del funcionamiento
- Los resultados se documentarán en el informe de validez científica (formará parte del Informe de evaluación del funcionamiento PER).
- Información pertinente sobre la validez científica de productos equivalentes o similares que midan el mismo analito o marcador
- Resultados de estudios preliminares de diseño
- Resultados de estudios del funcionamiento clínico
- Opiniones o posiciones de consenso de expertos procedentes de asociaciones profesionales pertinentes.

## ¿QUE ES DESEMPEÑO ANALITICO? - ESTUDIOS INTERNOS

El rendimiento analítico es “la capacidad de un dispositivo para detectar o medir correctamente un analito concreto”. El rendimiento analítico se define comúnmente mediante parámetros como la especificidad, la sensibilidad y la reproducibilidad, entre otros. El rendimiento analítico debe planificarse utilizando directrices reconocidas internacionalmente, como las del CLSI y la OMS. El rendimiento analítico se demuestra y documenta en un informe de rendimiento analítico

El fabricante de un producto demuestra con diferentes análisis el desempeño analítico en términos de:

- Sensibilidad y especificidad analítica
- Veracidad o error total permitido (sesgo)
- Precisión (repetibilidad y reproducibilidad)
- Exactitud (resultante de la veracidad y la precisión)
- Límites de detección y cuantificación.
- Rango de medida.
- Linealidad.
- Valor de corte.
- Control de interferencias endógenas y exógenas.
- Reacciones cruzadas
- Y otros estudios relacionados con el producto específicamente.

**NOTA: Las pruebas de estabilidad no demuestran ni desempeño analítico ni clínico, pero so pruebas obligatorias para poder determinar el periodo de vida útil en uso y en estantería, no de otra manera puede ser establecida la fecha de vencimiento, por lo tanto, la regulación colombiana prevé este requisito que incluye una cantidad importante de información a detallar más adelante.**

Se denomina desempeño analítico a la evaluación de las características de desempeño relacionadas con variables metrológicas aplicadas a los diagnosticadores. Se definen como características de desempeño de los productos:

**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.

**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

**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 para evaluar la veracidad.

La veracidad se relaciona con la presencia de errores de tipo sistemático, también llamado “sesgo” o “desviación”; que puede expresarse como un valor absoluto o relativo al valor verdadero. La veracidad de un método de medición es de interés cuando es posible disponer del valor verdadero del mensurando sujeto a medición.

El valor verdadero no se conoce exactamente en algunos métodos de medición, pero es posible contar con un valor de referencia certificado para el mensurando sujeto a medición; por ejemplo, si se dispone de materiales de referencia adecuados, se establece el valor de referencia con base a otro método de medición o mediante la preparación de una muestra conocida. Se puede investigar la veracidad de un método de medición mediante la comparación del valor de referencia certificado con los resultados obtenidos por el método de medición.

Normalmente la veracidad se expresa en términos de sesgo, en un análisis químico por ejemplo dicho sesgo se puede presentar si el método falla en extraer a todo el elemento de interés o si la presencia de un elemento interfiere en la determinación de otro.

Nota: En algunos documentos la veracidad ha sido referida como la exactitud de la medición. Sin embargo, este uso no es recomendable. El término exactitud se utilizó durante cierto tiempo para referirse únicamente a la componente ahora denominada veracidad, pero quedó claro para muchas personas que dicho término debía indicar el desplazamiento total de un resultado con respecto a su valor de referencia, debido tanto a los efectos aleatorios como a los sistemáticos.

**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.

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.

**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.

La sensibilidad analítica de un sistema de medición es la inclinación de la curva de calibración. No obstante, es importante tener cuenta que este parámetro no se considera una característica de desempeño útil para muchos diagnosticadores, por ejemplo, algunos DMDIV (test inmunocromatográficos que detectan anticuerpos o antígenos con una señal visual) tienen un límite de detección preestablecido y no requieren evaluar sensibilidad analítica porque operan bajo un umbral clínico definido.

Cuando no se utiliza este parámetro, se hace referencia al límite de detección y/o límite de cuantificación, aunque no significan lo mismo.

El término sensibilidad funcional 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.

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

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

El menor valor del mensurando puede determinarse con cierta precisión y exactitud, bajo condiciones experimentales bien definidas.



**Linealidad:** 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.

"La trayectoria relevante para la linealidad es aquella línea recta que pasa a través del cero, y los resultados de las muestras del procedimiento de medida son directamente proporcionales al valor verdadero del mensurando en la muestra." Fuente: CLSI EP06-A2 (2020)

**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 biológicos 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.

Es importante resaltar que este parámetro es obligatorio para los métodos cuantitativos según normas como **ISO 15189** y **ISO/IEC 17025**, es un parámetro estimado, por lo que no se calcula directamente y, de manera general, se expresa como un intervalo.

## ¿QUE ES EL DESEMPEÑO CLINICO- ESTUDIOS EXTERNOS?

El rendimiento clínico es "la capacidad de un RDIV para producir resultados que se correlacionan con una condición clínica particular o un proceso o estado fisiológico o patológico siguiendo la población objetivo y el usuario previsto". En otras palabras, el rendimiento clínico demuestra lo bueno que es el IVD para ofrecer un resultado o diagnóstico.

Los fabricantes pueden realizar búsquedas sistemáticas en la literatura científica (Tener en cuenta que para ello existen metodologías definidas que deben seguirse rigurosamente). Si se identifican lagunas en los datos de rendimiento clínico, se pueden diseñar estudios de rendimiento clínico para obtener datos adicionales.

El rendimiento clínico se planificará (de acuerdo con la normativa nacional se habla de protocolos) y se documentará en el informe respectivo de rendimiento clínico, que hace parte del dossier a presentar ante el Invima

**El desempeño diagnóstico o clínico sirve para evaluar las 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.

**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 debe utilizar un método de referencia reconocido.

Las pruebas de concordancia son una vía de obtener la imprecisión del comportamiento del diagnosticador en la práctica.

La imprecisión se refiere a la variabilidad de los resultados cuando se repite una medición bajo condiciones similares. Las pruebas de concordancia permiten evaluar si diferentes mediciones (por el mismo operador, diferentes operadores, o diferentes dispositivos) coinciden suficientemente entre sí, lo cual es un indicador indirecto de la imprecisión.

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.

Dentro de los tipos de pruebas de concordancia relevantes se pueden encontrar las siguientes:

- **Coeficiente de correlación intraclase (ICC):** útil para variables continuas.
- **Índice Kappa:** para variables categóricas o dicotómicas.
- **Método de Bland-Altman:** para comparar dos métodos de medición y visualizar la dispersión.
- **Coeficiente de concordancia de Lin:** combina precisión y exactitud.

**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.

**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.

**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 en que el fabricante declare aplicación del diagnosticador su uso en estudios epidemiológicos o para el pesquaje de la población, e influye directamente en el desempeño clínico de los DMDIV, especialmente en la interpretación de los valores predictivos de las pruebas diagnósticas.

**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.

**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.

**Ítems relevantes:** Las muestras positivas utilizadas para la evaluación del funcionamiento se seleccionarán para reflejar la expresión de antígenos variables y débiles. Durante la evaluación del funcionamiento, los reactivos de diagnóstico en muestras humanas, de categoría III 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.

## ¿CUANDO SE DEBE SOMETER UN ESTUDIO CLÍNICO A UN COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN Y AL INVIMA?

En todos los casos en los que participen seres humanos y especialmente cuando:

Para los fines del estudio se efectúe una toma de muestras quirúrgicamente invasiva únicamente a efectos del estudio.

Cuando sea un estudio intervencionista del funcionamiento clínico (un estudio intervencionista del funcionamiento clínico se define como aquel cuyos resultados pueden influir en las decisiones de atención al paciente o utilizarse para informar sobre decisiones terapéuticas).

Se trate de un estudio que implique procedimientos invasivos adicionales u otros riesgos para los sujetos de ensayo de los estudios. Se trate de estudios del funcionamiento que incluyan pruebas diagnósticas para la selección terapéutica (que no utilicen muestras sobrantes).

Todas las previsiones éticas deben ser tenidas en cuenta y por tanto es obligatoria la participación de un comité de ética en investigación por cada sitio de investigación, en los términos de la Resolución 8430 de 1993 o la norma que la modifique, adicione o sustituya.

Como ejemplo de un estándar para la realización de estudios clínicos tenemos ISO 20916:2024 Productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Estudios de funcionamiento clínico con muestras primarias de sujetos humanos.

El fabricante de un producto demuestra, el funcionamiento clínico en términos de:

- Sensibilidad y especificidad diagnósticas.
- Valor predictivo positivo y negativo.
- Cociente de verosimilitud.
- Valores previstos en poblaciones sanas y enfermas.
- Evaluación del Funcionamiento

**La validez científica, el rendimiento analítico y el rendimiento clínico constituyen la evidencia clínica para la evaluación del rendimiento del IVD.**

### **¿CUÁL ES LA DIFERENCIA ENTRE EL FUNCIONAMIENTO ANALÍTICO Y CLÍNICO PARA LOS IVD?**

El funcionamiento analítico se refiere a la capacidad de un RDIVD para medir con precisión el/los analito(s) de interés en una muestra clínica, mientras que el funcionamiento clínico se refiere a la capacidad del RDIV para identificar o predecir con precisión la presencia o ausencia de una condición médica o enfermedad específica en los pacientes.

Aunque ambos tipos de funcionamiento son importantes en el ámbito regulatorio en función del enfoque de riesgos, el funcionamiento clínico es particularmente importante para demostrar la capacidad del RDIV para producir resultados precisos y confiables en un entorno clínico.

### **¿CUANDO SE NECESITA UN ESTUDIO CLINICO?**

Cuando se hace necesario para respaldar una solicitud de autorización de comercialización de acuerdo con la normativa colombiana actual.

Cuando la relación entre el rendimiento analítico y clínico no es clara.

Se debe presentar siempre para evaluar la validez clínica de un producto nuevo. En cualquier momento podrá ser solicitado el estudio inicial que fue desarrollado por el fabricante antes de iniciar el proceso productivo, aunque se entiende que el desempeño no debe ser estático sino dinámico, por lo que la información de la post comercialización debe ser incluida sistemáticamente, así como la evaluación de riesgos, bajo procedimientos estandarizados

Cuando el dispositivo está en fase de investigación, y el fabricante pretenda indicar su uso para propósitos diagnósticos, independientemente de su estado de aprobación o uso previsto en el estudio.

Cuando los datos de seguridad y eficacia aportados no son extrapolables al producto de interés.

Cuando los elementos demográficos, idiosincráticos u otros propios de la población local son variables que afectan aun potencialmente el desempeño del producto.

**NOTA Los datos generados A PARTIR DE TODAS LAS DETERMINACIONES deben estar científicamente fundamentados, ser fiables y sólidos**

## ¿CÓMO EMPEZAR LA RECOPIACIÓN DE EVIDENCIA?

Caracterizando el proceso.

Recogiendo evidencia sobre validaciones, comprobaciones analíticas de la materia prima frente a especificaciones de calidad previamente elegidas según la naturaleza del producto.

Caracterizando el producto, nivel de riesgo, propiedades físicas, químicas, microbiológicas y de funcionamiento. Limitaciones, evidencias del desempeño analítico.

Realizando una revisión regulatoria para establecer cuáles son los requisitos por cumplir. Sobre la base del Sistema de Gestión de la Calidad deben existir procedimientos que describan como se llevaran a cabo las actividades propias para medir validez científica, desempeño analítico y desempeño clínico

Una evaluación del funcionamiento del IVD deberá seguir un procedimiento definido y metodológicamente sólido para la demostración del cumplimiento de los requisitos generales de seguridad y funcionamiento aplicables

## ¿QUE DEBE INCLUIR UN DOSSIER PARA REACTIVOS DE CATEGORIA III? Elaborados localmente o de manufactura extranjera que no se comercialicen en países que no se consideran de referencia para Colombia

EL CONCEPTO APROBATORIO DE LA COMISION REVISORA DE LA SEDMRDIV (DECRETO 581 DE 2017) para lo cual esta instancia solicita:

- Los protocolos para la realización de los estudios internos y externos
- El plan de muestreo
- La justificación del universo de pacientes, tipos de muestra etc, usados para el análisis.
- Los informes individuales de validez científica, rendimiento analítico y clínico y su evaluación, garantizando que los datos obtenidos demuestran una evidencia clínica suficiente.
- Debe incluir información adicional como la justificación del enfoque utilizado para generar la evidencia clínica, la metodología de búsqueda bibliográfica, la tecnología y la finalidad prevista del IVD, entre otros.
- Los reportes de laboratorio o datos crudos antes y después del procesamiento estadístico.
- Los resultados de estudios internos y externos deben aportar pruebas validas científicamente para que sean consideradas evidencias clínicas suficientes para demostrar el cumplimiento de los requisitos generales de seguridad y funcionamiento según la normativa nacional
- Puede justificarse la no pertinencia de uno o más de los requisitos generales previstos en ella y es dable a la autoridad sanitaria solicitar algunos específicos en función del tipo de producto de acuerdo con su naturaleza.

## ¿QUE SON ESTUDIOS DE EXACTITUD DIAGNOSTICA?

Los estudios de exactitud diagnóstica tienen una estructura común básica, en términos generales, pueden corresponder a estudios de tipo caso-control, transversales o cohorte.

En este tipo de estudios (de exactitud diagnóstica) los resultados obtenidos con la prueba diagnóstica en evaluación se comparan con los de un estándar de referencia en un mismo grupo de pacientes. El estándar de referencia, también llamado gold standard (estándar de oro) corresponde, en resumen, a la mejor manera disponible y ampliamente aceptada para establecer la presencia o ausencia de determinada condición. Este puede ser un único examen, o bien, una combinación de métodos (gold standard compuesto). El término exactitud se refiere precisamente a la concordancia entre los resultados de la prueba diagnóstica con el estándar de referencia.

## DIFERENCIA ENTRE ESTUDIOS DE RENDIMIENTO CLINICO Y DE EXACTITUD DIAGNOSTICA

Un estudio de rendimiento clínico evalúa si el producto funciona según lo previsto. Evalúa, por ejemplo, la sensibilidad y especificidad diagnósticas del dispositivo, indicadores que muestran su correlación con una condición clínica o estado fisiológico particular. La diferencia está relacionada con el uso o no de comparadores, es decir, con un RDIV de referencia mediante la determinación de los porcentajes de concordancia positiva y negativa.

## ESTANDARES INTERNACIONALES REFERENCIALES RELACIONADOS Y VOLUNTARIOS:

ISO o EN específicas incluyen requisitos de rendimiento

ISO 18113 In vitro diagnostic medical devices

ISO 16142-2:2017 Medical devices -- Recognized essential principles of safety and performance of medical d

vices -- Part 2: General essential principles and additional specific essential principles for all IVD medical devices and guidance on the selection of standards.

ISO 23640:2011. In vitro diagnostic medical devices — Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents

Ansi:

DS/EN 13612:2002. Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices This standard applies to the performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices (IVD MDs) including IVD MDs for self-testing. It specifies the responsibilities and general requirements for the planning, conduct, assessment and documentation of a performance evaluation study by the manufacturer. It does not apply to specific evaluation plans for certain IVD MDs or a specific use.

DS/EN ISO 20916:2024. In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice (ISO 20916:2019)  
Normas del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI):  
Directrices del Grupo de Coordinación de Productos Sanitarios (MDCG)  
International Committee for Standardisation in Haematology (ICSH)

## ¿COMO INTERPRETAR LOS REQUISITOS DEL DECRETO 3770 DE 2004?

El formulario [ASS-RSA-FM082](#) se construyó manteniendo estrictamente el contenido del Decreto 3770 de 2004, lo que no impide que se aclararen algunos aspectos así:

El numeral 2 cuenta con 6 literales que se relacionan entre si como se explicara a continuación:

---

### **2. Estudios analíticos o internos (mínimo un (1) estudio) Estudios específicos de acuerdo con el tipo de producto**

---

- a) Protocolos de ensayo
  - b) Reactividad cruzada
  - c) Sustancias y sueros interferentes
  - d) Interpretación de resultados
  - e) Estabilidad del reactivo a diferentes temperaturas y tiempos
  - f) Reproducibilidad / Precisión
- 

Los estudios analíticos o internos se refieren a la demostración del desempeño de los RDIV demostrando, uno a uno, atributos propios del producto. Evalúa la capacidad de un reactivo para cumplir con los objetivos para los que fueron diseñados, esencialmente, le permite al fabricante verificar si su producto funciona como lo prevé, primero en un entorno de laboratorio.

A efectos de la norma nacional se espera que sean presentados protocolos de ensayo como se consigna en el literal **(a)** del formato citado para cada uno de los atributos exigibles, donde se pueda establecer la metodología o diseño experimental (que incluya justificación de la cantidad de unidades por lote para que sea representativa de la producción total y del número de muestras de pacientes para que sea extrapolable a la población diana, tipo de muestra a utilizar justificadamente entre otros aspectos relevantes)



Cada protocolo permitirá la demostración de cada uno de los atributos exigidos que se identifican en los literales **(b)**, **(c)**, **(f)**. Es importante considerar que existen pautas desarrolladas por expertos, que se encuentran en documentos unos públicos y otros no, mismos que han sido construidos para ayudar a los fabricantes con los aspectos técnicos que deben tener en cuenta para asegurar la validez de los resultados y así demostrar que el producto funciona bajo condiciones controladas.

En el mismo sentido, los resultados obtenidos deben cumplir las especificaciones de calidad que se consignan en las normas respectivas (ISO u otras) para que el conjunto documental genere evidencia suficiente desde lo experimental. Todos los documentos de referencia utilizados deben ser mencionados en el dossier.

En este orden de ideas, el literal (d) “Interpretación de resultados” correspondería a un apartado dentro del protocolo analítico desarrollado para cada atributo, en el cual se muestran los datos que permiten respaldar el resultado final para: Reactividad cruzada; Sustancias y sueros interferentes; Reproducibilidad / Precisión del producto frente a las especificaciones de calidad dadas por la norma específica como se mencionó renglones arriba.

Para el caso del ítem “Estabilidad del reactivo a diferentes temperaturas y tiempos” se trata de una característica transversal o común a todos los productos que requieran demostrar la vida útil en estantería y en uso bajo un protocolo experimental de validación en diferentes condiciones pero que también debe presentar un apartado con los resultados, que deben ser analizados para soportar las conclusiones, todo ello de manera congruente con los datos finales que serán presentado al usuario con respecto a la vida útil bajo determinadas condiciones de almacenamiento.

Para concluir, en los términos de la norma aplicable los estudios analíticos se componen como mínimo de:

- un protocolo donde se formula la metodología que da validez científica al ejercicio según algún documento de referencia
- un acápite donde se presenten los datos y el tratamiento de estos, desarrollando lo que se prevé en el mismo protocolo
- un apartado donde los resultados obtenidos sean analizados, lo que para la norma se denomina “interpretación de resultados” generando las conclusiones que correspondan. El dato final presentado en el inserto debe sustentarse en ese análisis y se debe confrontar con las especificaciones de calidad emanadas de la norma técnica que le aplique al producto, para determinar si es conforme o no, para cada atributo.

Nota: Es necesario demostrar a la validez científica del protocolo, mencionado en el literal **(a)** por lo cual a no ser que se trate de un producto innovador, o *de novo*, es necesario adherirse a los lineamientos que la comunidad científica ha desarrollado para apoyar a los fabricantes, o bien a la legislación del país de origen, referencia que también debe ser presentada en detalle.

## REFERENCIAS

- Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Editores: Emilia Cercenado Mansilla Rafael Cantón Moreno 76. Estudios de evaluación del rendimiento analítico y clínico de productos sanitarios para diagnóstico in vitro. 2022.
- Clinical Evidence for IVD Medical Devices - Clinical Performance Studies for In Vitro Diagnostic Medical Devices Authoring Group: Study Group 5 of the Global Harmonization Task Force Date: November 2nd, 2012
- ISO 20916:2024 Productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Estudios de funcionamiento clínico con muestras primarias de sujetos humanos.
- Guía para la validación y la verificación de los procedimientos de examen cuantitativos empleados por el laboratorio clínico CENAM- MEXICO, 2017.
- [https://www.ema.org.mx/descargas\\_portalV2/guias\\_tecnicas/Guias\\_Tecnicas CLINICOS/CLINICOS Validacio...](https://www.ema.org.mx/descargas_portalV2/guias_tecnicas/Guias_Tecnicas_CLINICOS/CLINICOS_Validacio...)
- Performance Studies Review of Information Provided to a Regulatory Authority Elliot P. Cowan, PhD Partners in Diagnostics, LLC FDA.
- <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1932/6-Ayuda%20Pruebas%20diagnosticas.pdf>
- SALECH, Felipe; MERY, Victoria; LARRONDO, Francisco y RADA, Gabriel. Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados. *Rev. méd. Chile* [online]. 2008, vol.136, n.9 [citado 2025-10-28], pp.1208-1208. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872008000900018&lng=es&n...](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000900018&lng=es&n...) ISSN 0034-9887. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008000900018>.
- Armbruster DA, Pry T. Límite de espacio en blanco, límite de detección y límite de cuantificación. *Clin Biochem Rev.* 2008 agosto;29 Suppl 1 (Supl 1):S49-52. PMID: 18852857; PMCID: PMC2556583
- CORTES-REYES, Édgar; RUBIO-ROMERO, Jorge Andrés and GAITAN-DUARTE, Hernando. Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [online]. 2010, vol.61, n.3 [cited 2025-10-28], pp.247-255. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74342010000300009&lng=en&a...](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342010000300009&lng=en&a...) ISSN 0034-7434.