

Identificar, caracterizar y diseñar una hoja de ruta
sobre las capacidades técnicas necesarias en
Colombia que permita la producción de insumos de
biología molecular, con potencial salida al mercado, y
al desarrollo de herramientas de aseguramiento en los
laboratorios clínicos

Consultoría ejercida por el Banco Interamericano de Desarrollo – BID
para el Instituto Nacional de Metrología -INM

Informe Final

Bogotá, D.C.

28-06-2024

MINISTERIO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO

Luis Carlos Reyes Hernández, Ministro de Comercio, Industria y Turismo

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGÍA

María del Rosario González Márquez, Directora General

José Álvaro Bermúdez Aguilar, Secretario General

Laura Lorena Rivera Roa, Jefe Oficina Asesora de Planeación

Jairo Gustavo Ayala Forero, Subdirector de Metrología Física

Edna Julieth Villarraga Farfán, Subdirectora de Metrología Química y Biología

Alexandra Hernández Moreno, Subdirectora de Servicios Metrológicos y Relación con el Ciudadano

BANCO INTERAMERICANO DE DESARROLLO

Daniel Stagno Especialista sectorial, División de competitividad, Tecnología e Innovación

Laura López Fonseca Consultora División de competitividad, Tecnología e Innovación

Redacción: Marcela Mercado Reyes, Magdalena Wiesner Reyes, Liliana Elisa Rosero Torres

Edición: Jhon Emerson Leguizamón, Edwin Cristancho-Pinilla, Julieth Villarraga, Laura López

Nota: Este informe fue elaborado gracias al apoyo brindado por la División de Competitividad, Tecnología e Innovación del Banco Interamericano para el Desarrollo, BID, con recursos de cooperación. El contenido es responsabilidad exclusiva de los consultores y de los editores del documento y no representan la posición del BID.

Citación sugerida: INM, Instituto Nacional de Metrología; Mercado, Marcela; Wiesner, Magdalena; Rosero, Liliana (2024). Informe final de consultoría: Identificar, caracterizar y diseñar una hoja de ruta sobre las capacidades técnicas necesarias en Colombia que permita la producción de insumos de biología molecular, con potencial salida al mercado, y al desarrollo de herramientas de aseguramiento en los laboratorios clínicos. Consultoría elaborada para el Banco Interamericano para el Desarrollo, BID y para el Instituto Nacional de Metrología, INM.



Para preguntas y comentarios: +57 (601) 254 2222. Línea Nacional: 01 8000112542. contacto@inm.gov.co www.inm.gov.co

PRESENTACIÓN

La pandemia del COVID-19 hizo visibles retos para un sin número de entidades y actores de los que se esperaban contribuyeran a dar respuesta a la situación y que, en el mediano y largo plazo, permitiera al país prepararse para situaciones similares. La preparación que tuvieron las organizaciones públicas y privadas no fue suficiente para enfrentar la pandemia, aunque quedaron un conjunto de aprendizajes de cómo mejorar esa preparación ante eventuales nuevas pandemias.

Inspirados en esta lógica, el documento que se presenta a continuación reconoce los retos que enfrentaron las organizaciones de la infraestructura de la calidad en Colombia durante la pandemia, en especial el Instituto Nacional de Metrología, la industria y la academia, y propone una hoja de ruta para que se mejore la capacidad de respuesta frente a eventuales nuevas pandemias o situaciones de emergencia nacional.

La complejidad de la situación es coherente con la necesidad de abordar una solución a partir de la complementariedad en la labor de las distintas organizaciones y de la enfermedad misma. Por ello, este documento acota la hoja de ruta alrededor de la identificación de unas posibles enfermedades que podrían ser objeto de una pandemia, así como de las organizaciones públicas o privadas que podrían estar involucradas con la preparación y las soluciones antes, durante y después de la pandemia.

Para la selección de las enfermedades se hizo un análisis del potencial pandémico a partir de criterios epidemiológicos y de las oportunidades de aprendizaje, por lo que finalmente fueron seleccionadas el virus del Dengue y SARS-CoV-2.

Para identificar las posibles organizaciones se acotó a aquellas que juegan un papel en brindar la confianza de que los bienes y servicios necesarios para enfrentar la pandemia son adecuados al propósito. Por ejemplo, si un ciudadano se hace una prueba de diagnóstico de la enfermedad, los resultados que arroja esta prueba son comparables con otras a nivel mundial; los laboratorios que aplican la prueba tienen la competencia técnica para realizar un diagnóstico veraz y preciso; y los productores de la prueba de diagnóstico disponen de los materiales de referencia que les permiten asegurar el desempeño de ésta es adecuado para identificar la enfermedad y diferenciarla de otras enfermedades. Si bien en el sector salud existen unas capacidades y funciones bien definidas para identificar las enfermedades y tratarlas, aspectos como la comparabilidad de las pruebas son asuntos que están en el ámbito de la metrología científica, es decir del Instituto Nacional de Metrología, INM.

En forma similar, si se define que algunas de las medidas para mitigar la enfermedad son el uso del tapabocas, la disponibilidad y aplicación de pruebas diagnósticas, o y la capacidad para producir vacunas, es necesario que en el país se cuente con especificaciones precisas de dichos tapabocas, pruebas de diagnóstico y vacunas para que los fabricantes puedan producir masivamente estos bienes. Dentro de la infraestructura de la calidad están las organizaciones que permiten se cuente con las normas técnicas que determinan estas especificaciones técnicas de producto para la comercialización y, si es necesario, las especificaciones técnicas mínimas para la producción. Así mismo, en esa misma infraestructura de la calidad se reconocen y se evalúan las competencias de los organismos evaluadores de la conformidad que certifican que los fabricantes de tapabocas, pruebas de diagnóstico o vacunas cumplen con las especificaciones técnicas de producción y sus productos con las especificaciones correspondientes.

Para entender las interrelaciones que ocurren, luego de la identificación de la enfermedad, entre organizaciones públicas y privadas que aportan a la solución de una pandemia, se realizó una caracterización de la infraestructura de la calidad y un diagnóstico nacional de las capacidades de aseguramiento de la calidad para mediciones de biología molecular, basados en un relacionamiento competitivo (*benchmarking*) en tres países con experiencia en la producción de material biológico de referencia. A partir de la gobernanza de los países seleccionados Alemania, Reino Unido y Estados Unidos, se identificaron las organizaciones que podrían contribuir en Colombia para el desarrollo de las capacidades técnicas a nivel de producción de material de referencia, estudios colaborativos y ensayos de aptitud.

Adicional a la información obtenida en el *benchmarking* internacional, se identificaron instituciones nacionales con capacidad de producción de insumos de biología molecular y otras con capacidad diagnóstica utilizando técnicas de biología molecular.

Finalmente, siguiendo la lógica de cómo abordaron los países del *benchmarking* el problema de producir bienes y servicios que funcionen para enfrentar la pandemia, se acotó un diagnóstico para Colombia y la misma hoja de ruta, a las herramientas para el aseguramiento de la calidad, en particular con las líneas de trabajo: (i) la producción de materiales de referencia, (ii) la realización de estudios colaborativos y de ensayos de aptitud, (iii) el desarrollo de métodos de medición en biología molecular y (iv) el desarrollo de guías, normas técnicas y capacitación. Para cada una de esas herramientas se hizo un análisis de las organizaciones involucradas, el recurso humano, la infraestructura, los insumos, requerimientos y sistemas de gestión disponibles.

Por los aprendizajes que ofrece, frente a enfermedades que afectan a la salud humana, animal, vegetal y del ambiente, este documento va dirigido a los actores de los sistemas de salud, de sanidad animal, ambiental, así como a las organizaciones de la infraestructura de

la calidad que velan por la construcción de confianza en la producción de bienes y servicios que se intercambian al momento de enfrentar una pandemia.

Los puntos establecidos en esta hoja de ruta, se alinean con la política de reindustrialización del Ministerio de Comercio, Industria y Turismo de Colombia (MinCIT) y Colombia Productiva publicada en 2022, cuyo objetivo se centra en “generar capacidad de producción local de excipientes activos, medicamentos, vacunas, dispositivos y partes para dispositivos médicos” (MinCIT, 2022:8), (Colombia Productiva - Colombia Productiva) promoviendo la participación de sectores gubernamentales, empresariales, gremiales y académicos en el desarrollo de las líneas de trabajo que conforman esta hoja de ruta para una adecuada respuesta frente a situaciones de emergencia que se puedan presentar en el país, teniendo en cuenta la experiencia y capacidades desarrolladas en la pandemia del Covid-19. Además, estos insumos permitirán alinear la respuesta y portafolio de servicios del Instituto ante las prioridades establecidas en la apuesta estratégica por la reindustrialización en Salud. (MinCIT, 2022:8), (Colombia Productiva - Colombia Productiva).

Este documento ha sido posible gracias a la cooperación brindada por el Banco Interamericano de Desarrollo, a través de la consultora Marcela Mercado Reyes y su equipo de apoyo Magdalena Wiesner Reyes y Liliana Elisa Rosero Torres, además de la coordinación y seguimiento del equipo de la División de Competitividad, Tecnología e Innovación del BID, y de la Subdirección de Metrología Química y Biología del Instituto Nacional de Metrología.

Del análisis de las condiciones identificadas en los países de referencia frente a lo disponible en Colombia, se propone esta Hoja de Ruta.

María del Rosario González Márquez

Directora General INM

CONTENIDO

	Página.
PRESENTACIÓN	3
ABREVIATURAS	8
GLOSARIO	9
1. INTRODUCCIÓN	12
2. CONTEXTO NACIONAL	14
2.1 Priorización de enfermedades con potencial pandémico en Colombia	14
2.1.1 Criterios epidemiológicos	17
2.1.2 Determinación de las enfermedades objeto de la consultoría	18
2.1.3 Carga de enfermedad	26
2.1.4 Posibilidad de diagnóstico molecular	30
2.2 Análisis de las capacidades técnicas en Colombia para la producción de insumos de biología molecular	32
2.2.1 Caracterización de los actores de la infraestructura de la calidad nacional en Colombia para el aseguramiento de la calidad de las mediciones de biología molecular	32
2.2.2 Material de referencia	34
2.2.3 Estudios colaborativos y ensayos de aptitud	54
2.2.4 Desarrollo de métodos de medición en biología molecular desarrollados en los últimos 10 años	64
2.2.5 Otros: guías o capacitaciones	66
2.3 Análisis de las capacidades de diagnóstico y de producción de insumos de biología molecular a través de dos encuestas nacionales.	69
2.3.1 Metodología encuesta de proveedores y clientes	69
2.3.2 Resultados encuesta de proveedores	71
2.3.3 Resultados encuestas de clientes	83
3. CONTEXTO INTERNACIONAL	88
3.1 Estrategia metodológica para la selección de los países	88
3.2 Aspectos generales de los países seleccionados	88

3.2.1 Alemania.....	88
3.2.2 Reino Unido.....	89
3.2.3 Estados Unidos.....	90
3.3 Experiencias prácticas de utilidad en la implementación de herramientas en el desarrollo y producción de materiales de referencia.....	91
4. HOJA DE RUTA.....	95
4.1 Líneas de trabajo.....	97
4.1.1 Identificación de situaciones de alerta.....	98
4.1.2 Desarrollo de capacidades técnicas y relacionamiento para la producción de material de referencia.....	101
4.1.3 Desarrollo de capacidades técnicas para realización de Estudios Colaborativos (EC) y Ensayos de Aptitud (EA) para material de referencia.....	102
4.1.4 Desarrollo de capacidades técnicas para realización, capacitación guías y normas	104
4.2 Recomendaciones.....	105
5. REFERENCIAS	107

ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

CTAB: Método de extracción del bromuro de cetiltrimetilamonio

EA: Ensayo de Aptitud

ICA: Instituto Colombiano Agropecuario

INM: Instituto Nacional de Metrología

INS: Instituto Nacional de Salud

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

ISO: Organización Internacional de Normalización

MR: Material de Referencia

MRC: Material de Referencia Certificado

MSPS: Ministerio de Salud y Protección Social

NAT: Ácidos nucleicos

OGM: Organismos Genéticamente Modificados

ONAC: Organismo Nacional de Acreditación de Colombia

OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud

PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa (por sus siglas en inglés)

PI: Patrón Internacional

PMR: Productor de Material de Referencia

SI: Sistema Internacional de Unidades

UI: Unidades Internacionales

GLOSARIO

Conmutabilidad: Se define formalmente como la “propiedad de un material de referencia, demostrada por la proximidad de la concordancia entre la relación entre los resultados de medición para una cantidad establecida en este material, obtenidos de acuerdo con dos procedimientos de medición dados, y la relación obtenida entre los resultados de medición para otros materiales especificados [1].

Material de control: sustancia que tiene una o varias de sus propiedades establecidas para permitir su uso en una serie analítica cuantitativa que permita conocer el error de la medición o la incertidumbre [2].

Material de referencia: material suficientemente homogéneo y estable con respecto a propiedades especificadas, establecido como apto para su uso previsto en una medición o en un examen de propiedades cualitativas [3]

Material de referencia certificado: material de referencia acompañado por la documentación emitida por un organismo autorizado, que proporciona uno o varios valores de propiedades especificadas, con incertidumbres y trazabilidades asociadas, empleando procedimientos válidos.

Estudio colaborativo: Actividad realizada por un conjunto de laboratorios con el fin de realizar la validación de un método de medición; asignar el valor a un ítem de comparación o material de referencia; o mejorar un esquema de medición [4]. Mediante una comparación interlaboratorio [5].

Ensayo de aptitud: Evaluación del desempeño de los participantes con respecto a criterios previamente establecidos mediante comparaciones interlaboratorios (ISO/IEC 17043:2010). Es un ejercicio que proporciona una evaluación objetiva, independiente y continua del desempeño de un laboratorio para llevar a cabo un determinado procedimiento de medición. Como resultado del ejercicio, cada laboratorio obtiene un indicador numérico que señala si el laboratorio tuvo o no un desempeño satisfactorio. Un resultado satisfactorio permite al laboratorio demostrar y asegurar la validez de sus resultados [6].

Estabilidad: La estabilidad se define metrológicamente como “la característica de un material de referencia que, cuando se almacena en condiciones específicas, mantiene un valor de propiedad específico dentro de límites específicos durante un período de tiempo específico [1].

Patrón primario: Son sólidos o líquidos monocomponentes o mezclas simples de gases a los que se les ha asignado un valor con una pureza adecuada para el propósito y una incertidumbre de medición adecuada para el propósito. El proceso de evaluación de la

pureza utilizado para asignar el valor y su incertidumbre proporciona un vínculo con un sistema de referencia de orden superior [1].

Homogeneidad: Grado de variación del valor de una propiedad especificada, en una porción definida de un material de referencia. (Guía ISO 30:2015). Es uno de los atributos esenciales de los materiales de referencia, su evaluación permite asegurar que cada unidad o porción de una unidad, presenta el valor de la propiedad especificada [6].

Productor de Material de referencia: Cualquier organización responsable de planificar y gestionar proyectos, asignar y decidir valores de propiedades e incertidumbres pertinentes, autorizar valores de propiedades y emitir certificados de MR u otras declaraciones para los materiales de referencia producidos [7].

Proveedor de ensayos de aptitud: Organización que es responsable de todas las tareas relacionadas con el desarrollo y la operación de un programa de ensayos de aptitud (ISO/IEC 17043:2010). Los organizadores de este tipo de ensayos desempeñan un papel importante en la cadena de valor para garantizar productos y servicios [6].

Sistema Internacional de Unidades: sistema de unidades basado en el Sistema Internacional de Magnitudes (longitud, masa, tiempo, corriente eléctrica, temperatura termodinámica, cantidad de sustancia e intensidad luminosa), con nombres y símbolos de las unidades (metro-m, kilogramo-kg, segundo-s, ampere-A, kelvin-K, mol-mol y candela-cd) y con una serie de prefijos con sus nombres y símbolos, así como reglas para su utilización, adoptado por la Conferencia General de Pesas y Medidas (CGPM).

Trazabilidad metrológica: Propiedad de un resultado de medición por la cual el resultado puede relacionarse con una referencia a través de una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a la incertidumbre de la medición [1].

Unidad Internacional: Unidad empelada para medir la actividad de una entidad biológica (vitaminas, hormonas, enzimas, medicamentos. Corresponde a la cantidad de sustancia que tiene un determinado efecto biológico. Para cada sustancia hay un acuerdo internacional para el efecto que se espera para 1 unidad internacional [8]. Se emplean en situaciones donde una unidad del sistema internacional SI no puede ser determinada, o no es apropiada para referirse al efecto biológico. Usualmente los MR proporcionados por la OMS se certifican en este tipo de unidades.

Valor asignado: Valor atribuido a una propiedad particular de un ítem de ensayo de aptitud (ISO/IEC 17043:2010). Es la mejor estimación del “valor verdadero” de la propiedad en prueba. Este valor se establece comúnmente a partir de los resultados de los laboratorios participantes (valor por consenso, cuando hay método dependencia), o puede ser asignado por el organismo coordinador del ensayo de aptitud a partir de mediciones previas (valor de

referencia); en cualquier caso, este valor se emplea para evaluar el desempeño de los participantes [6].

1. INTRODUCCIÓN

La amplificación de ácidos nucleicos (NAT) por técnicas como reacción en cadena de polimerasa (PCR) actualmente es la principal herramienta utilizada para diagnóstico en laboratorios de ensayos microbiológicos. Durante la última década se ha invertido en el desarrollo de este tipo de herramientas tanto comerciales como *in house*, para el tamizaje en muestras clínicas humanas, veterinarias, ambientales (aire, agua y suelo) y agropecuarias. Por lo que es importante que estos métodos generen resultados comparables en tiempo y lugar, lo que conlleva a que los laboratorios deben implementar un conjunto de herramientas de aseguramiento de la calidad de los resultados de medición como son el uso de materiales de referencia (MR / MRC) y la participación en ensayos de aptitud entre otros. Esta tendencia, que no tiene más de dos décadas, ha sido impulsada por la Organización Mundial de la Salud, OMS, quien proporciona MR de origen biológico para ser empleados como sistema de referencia que garantice la trazabilidad y comparabilidad de los resultados asociados a la actividad o potencia de los preparados biológicos (a través del uso de Unidades Internacionales) empleados en profilaxis o terapia, por diferentes laboratorios, garantizando así la confiabilidad de los procedimientos de diagnóstico *in vitro* utilizados en el diagnóstico de enfermedades y seguimiento del tratamiento clínico.

La amplificación de ácidos nucleicos (NAT), especialmente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se ha consolidado como la herramienta esencial en el diagnóstico microbiológico. En la última década, la inversión en el desarrollo de estas técnicas, tanto comerciales como internas, ha impulsado su aplicación en diversos campos, abarcando muestras clínicas humanas y veterinarias, así como análisis ambientales y agropecuarios.

Esta expansión exige garantizar la comparabilidad y fiabilidad de los resultados entre laboratorios y a lo largo del tiempo. Para lograrlo, es imprescindible que los laboratorios implementen rigurosos sistemas de aseguramiento de la calidad, incluyendo el uso de materiales de referencia certificados (MRC) y la participación en ensayos de aptitud. Estas prácticas no solo validan la precisión de los resultados, sino que también fortalecen la confianza en la toma de decisiones basadas en ellos, impactando positivamente en la salud pública, la seguridad alimentaria y la protección ambiental.

Esta tendencia, impulsada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en las últimas dos décadas, se basa en el suministro de materiales de referencia que actúan como sistema de referencia. Estos MRC garantizan la trazabilidad y comparabilidad de los resultados, especialmente en términos de actividad o potencia de preparados biológicos (medidos en Unidades Internacionales) utilizados en profilaxis o terapia. De esta manera, se asegura la confiabilidad de los procedimientos de diagnóstico *in vitro*, fundamentales para el diagnóstico de enfermedades y el seguimiento del tratamiento clínico.

En este contexto, la metrología tiene un papel crucial en el diagnóstico preciso de enfermedades, garantizando la disponibilidad y uso de herramientas de aseguramiento como lo son el desarrollo de nuevos métodos de medición, la provisión de MR y MRC, útiles en procesos como la validación de métodos de medición, la evaluación del desempeño de los laboratorios, asignación de valores e incertidumbres de medición, así como el de soportar la diseminación de la trazabilidad, garantizando así la comparabilidad de las mediciones. El diagnóstico de enfermedades en Colombia es realizado tanto por instituciones públicas como privadas, quienes deben asegurar la calidad de sus mediciones mediante el uso de MRC, el cual puede ser producido y distribuido por el INM, autoridad en materia de metrología científica e industrial, o por entidades comisionadas del INM.

La pandemia de COVID-19 evidenció la fuerte dependencia tecnológica de Colombia para el diagnóstico molecular de patógenos. La falta de capacidad nacional para producir insumos biotecnológicos y materiales de referencia retrasó la implementación de pruebas PCR y obligó a depender de donaciones internacionales. Esta situación resaltó la necesidad de fortalecer la capacidad tecnológica local para responder de manera oportuna y autónoma a futuras emergencias sanitarias. Por esta razón es importante desarrollar materiales de referencia y otros servicios metrológicos (ej. Programas de ensayos de aptitud) orientados a apoyar y fortalecer las mediciones de la red de laboratorios clínicos, veterinarios, ambientales y de salud pública frente a patógenos con potencial pandémico, liderados por el Instituto Nacional de Metrología (INM) como autoridad nacional de metrología científica e industrial.

El objetivo de esta consultoría es identificar, caracterizar y diseñar una hoja de ruta para generar capacidades técnicas necesarias en Colombia para (i) la producción de insumos biológicos para biología molecular, con potencial salida al mercado; y (ii) para el desarrollo de herramientas de aseguramiento en los laboratorios clínicos.

El presente documento se encuentra estructurado en tres capítulos. En el primer capítulo se describe el contexto nacional en donde se priorizan enfermedades presentes en el país con potencial pandémico y la identificación y caracterización del estado actual de las capacidades técnicas en Colombia para la producción de insumos de biología molecular con potencial salida al mercado y el desarrollo de herramientas de aseguramiento de la calidad en los laboratorios. En el segundo capítulo se realizó el *benchmarking* competitivo para Alemania, Reino Unido y Estados Unidos, describiendo los cuatro ítems de aseguramiento de calidad con sus variables y la metodología de la producción de insumos de biología molecular en cada país. En el tercer capítulo se propone la hoja de ruta con sus respectivas líneas de trabajo y las recomendaciones generales para que el INM y otros actores continúen con la producción de insumos de biología molecular y de las herramientas de aseguramiento en los laboratorios clínicos.

2. CONTEXTO NACIONAL

2.1 Priorización de enfermedades con potencial pandémico en Colombia

Las cuatro enfermedades seleccionadas en conjunto con el INM, para el desarrollo de la hoja de ruta, están asociadas con altas tasas de enfermedad y muerte en Colombia. Este grupo de enfermedades con potencial pandémico, se escogieron bajo el enfoque del abordaje sindrómico¹, comparten sintomatología similar y pueden ser diagnosticadas por biología molecular.

El análisis de abordaje sindrómico se enfoca en minimizar el tiempo de diagnóstico y aumentar la probabilidad de obtener resultados oportunos y acertados que pueden ser relevantes para tomar decisiones directamente sobre la vida del paciente o decisiones que puedan comprometer la salud pública de un país o región. Bajo este abordaje se cubren cuatro síndromes principales: respiratorio, gastrointestinal, febril y neurológico. En el diagnóstico sindrómico, se analizan al mismo tiempo una amplia lista de patógenos probables causantes de diferentes enfermedades, pero enfocados en un síndrome común (Tabla 1).

En este orden de ideas, es importante que el país se encuentre preparado para una posible nueva pandemia, generando material de referencia de estos agentes infecciosos, el cual garantizará la exactitud y confiabilidad de las mediciones realizadas en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de este tipo de enfermedades.

Tabla 1. Agentes etiológicos asociados al diagnóstico sindrómico

¹ **Abordaje sindrómico:** el síndrome es un grupo de síntomas y signos indicativos de trastorno funcional y relacionados entre sí por una particularidad anatómica, física o bioquímica. El diagnóstico sindrómico, es un proceso multifactorial que permite establecer un correcto diagnóstico a través de una observación sistémica en donde son consideradas una serie de variables, signos, síntomas y resultados de laboratorio para llegar a un diagnóstico real del estado de un paciente [9].

SÍNDROME	DEFINICIÓN	AGENTE ETIOLÓGICO
<p>SÍNDROME RESPIRATORIO (Infecciones respiratorias)</p>	<p>La Infección Respiratoria Aguda (IRA) está relacionada con un grupo de enfermedades del aparato respiratorio. Puede causarse principalmente por virus y bacterias. Es la infección más frecuente en el mundo y representa un importante tema de salud pública en nuestro país. Muchas de estas infecciones cursan un cuadro clínico leve, como el resfriado común, sin embargo, otras pueden comprometer la vida de las personas dependiendo del estado de salud previo, edad y presencia de comorbilidades entre otras. Las neumonías son muy frecuentes en menores de 5 años, en quienes además los cuadros pueden complicarse rápidamente. Los virus están asociados a la mayoría de las neumonías en esta edad, aunque no deben descartarse infecciones bacterianas principalmente en forma de coinfección lo que puede complicar el cuadro inicial [10]</p>	<p>Virus Adenovirus Coronavirus Metapneumovirus humano Rinovirus/Enterovirus humano Influenza A Influenza B Parainfluenza Virus Sincitial Respiratorio Bacterias <i>Bordetella pertussis</i> <i>Chlamydia spp</i> <i>Mycoplasma spp</i> <i>Legionella spp</i> <i>Acinetobacter spp</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i></p>
<p>SÍNDROME GASTROINTESTINAL (Infecciones gastrointestinales)</p>	<p>Las infecciones gastrointestinales son ocasionadas por bacterias, virus o parásitos que pueden terminar en una gastroenteritis (inflamación del tubo digestivo) que involucra estómago e intestino delgado. Por lo general, se manifiesta con dolor abdominal, vómitos y diarrea. [11]–[13]</p>	<p>Virus Adenovirus Rotavirus Norovirus Bacterias <i>Campylobacter spp</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Escherichia coli O157:H7</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Shigella spp</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Vibrio spp</i> Parásitos <i>Cryptosporidium</i></p>

SÍNDROME	DEFINICIÓN	AGENTE ETIOLÓGICO
		<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i>
SÍNDROME NEUROLÓGICO (Infecciones del sistema nervioso central)	<p>Las infecciones pueden ser causadas por virus, bacterias, hongos o, en ocasiones, protozoos o parásitos.</p> <p>Entre las infecciones del SNC están la meningitis (afecta las meninges), encefalitis (afecta parénquima cerebral) y mielitis (afecta médula espinal).</p> <p>Muchos síntomas y signos de infecciones encefálicas (p. ej., obnubilación aguda o subaguda, convulsiones, déficits neurológicos focales, signos de aumento de la presión intracraneal) pueden desarrollarse en varias infecciones cerebrales (p. ej., absceso cerebral, absceso epidural intracraneal, empiema subdural); por lo tanto, además del diagnóstico por el laboratorio, de requiere de neuroimágenes para el diagnóstico diferencial.</p> <p>[14]</p>	<p>Virus</p> <p>Citomegalovirus (CMV) Virus del Nilo Occidental Enterovirus Herpes simplex virus 1 (HSV-1) Herpes simplex virus 2 (HSV-2) Human herpesvirus 6 (HHV-6) Human parechovirus Varicella Zoster (VZV) SARS-CoV-2 (Covid-19). VIH</p> <p>Bacterias</p> <p><i>Escherichia coli K1</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>Parásitos</p> <p><i>Taenia solium</i> (Neurocisticercosis) <i>Toxoplasma gondii</i></p> <p>Hongos</p> <p><i>Cryptococcus neoformans/gattii</i></p>
SÍNDROME FEBRIL (Fiebres causadas por agentes infecciosos)	<p>Colombia es un país ubicado en el trópico y endémico para distintas enfermedades febriles agudas de origen infeccioso, muchas de las cuales, quedan sin diagnóstico etiológico claro por la similitud de sus síntomas y la variedad de agentes causales.</p> <p>Se define síndrome febril como el estado mórbido con inicio repentino de fiebre, de menos de 7 días de evolución, en los cuales no se hayan identificado signos ni síntomas relacionados con un foco infeccioso aparente. Actualmente, en Colombia existen más de 60 enfermedades infectocontagiosas consideradas de interés en salud pública, con un comportamiento endemoepidémico en más del 85% del territorio nacional, que se manifiestan a través de este síndrome. [15]</p>	<p>Virus</p> <p>Dengue Zika Chikungunya Hepatitis A, B, D Fiebre Amarilla Ébola Citomegalovirus Encefalitis Equina Venezolana</p> <p>Parásitos</p> <p><i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Plasmodium vivax</i> <i>Toxoplasma gondii</i></p> <p>Bacterias</p> <p><i>Leptospira spp</i> <i>Rickettsia spp</i></p>

SÍNDROME	DEFINICIÓN	AGENTE ETIOLÓGICO
		<i>Salmonella spp</i>

Para la elaboración del cuadro de priorización de los grupos de enfermedades que sean de interés nacional y cuyo diagnóstico se haga mediante técnicas de biología molecular se usarán los siguientes criterios: 1) criterios epidemiológicos, 2) carga de enfermedad, 3) posibilidad de diagnóstico molecular y 4) experiencias prácticas que sean de utilidad en el aprendizaje para la implementación de herramientas de material de referencia.

2.1.1 Criterios epidemiológicos

Para determinar el comportamiento, el impacto de las enfermedades en un territorio y establecer prioridades sobre su vigilancia, control y tratamiento, las autoridades sanitarias utilizan indicadores epidemiológicos basados en el reporte de la frecuencia de casos de enfermedad, complicación o muerte. Muchas de estas medidas pueden ser subjetivas y poco comparables si se usan valores absolutos por eso es necesario establecer diferentes tipos de medición de acuerdo con la frecuencia de la enfermedad, su capacidad de producir muerte o alguna otra característica que haga necesario especificar la medida de frecuencia más detalladamente. Por ejemplo, en la complicación de una enfermedad por resistencia a los antibióticos (tuberculosis farmacorresistente) o la presencia de diferentes agentes microbianos causantes de una misma enfermedad (meningitis bacteriana por *H. influenzae*, *N. meningitidis* o *S. pneumoniae*).

Los indicadores epidemiológicos más comúnmente usados para describir el comportamiento de las enfermedades son las tasas. Las tasas expresan la dinámica de un suceso en una población a lo largo del tiempo. Se pueden definir como la magnitud del cambio de una variable (enfermedad o muerte) por unidad de cambio de otra (usualmente el tiempo) en relación con el tamaño de la población que se encuentra en riesgo de experimentar el suceso [16]

Para calcular una tasa se debe conocer el número de casos ocurridos en un periodo de tiempo en una población. Una tasa es una proporción en la que el numerador representa el número de casos y el denominador el número de personas en riesgo en la misma población y en el mismo tiempo. Todo resultado de una tasa se debe multiplicar por una potencia de 10, para poder tener comparabilidad con otras tasas o con otras poblaciones.

Tasas de morbilidad

La enfermedad en una población frecuentemente es medida en términos de prevalencia o incidencia.

- Tasa de prevalencia: se refiere a un grupo de individuos que padecen de una enfermedad específica en un momento determinado. Es la probabilidad de que un individuo se enferme en un momento dado. Las tasas de prevalencia se expresan comúnmente por 1000 o por 100.000 habitantes.
- Tasa de incidencia: se refiere al número de casos nuevos en una población en un tiempo determinado y la velocidad con la que aparecen esos casos. Es la probabilidad y la velocidad con la que un individuo de una población determinada sea un caso nuevo de la enfermedad en un periodo de tiempo definido.

Tasas de mortalidad

La definición de mortalidad se refiere a la magnitud con la que se presenta una muerte en una población en un tiempo determinado.

- Tasa de mortalidad general: hace referencia a la proporción de muertes por todas las causas, en todos los grupos de edad y sexo, ocurridas en un periodo determinado en toda la población.
- Tasa de mortalidad específica: estas tasas se calculan cuando la mortalidad varía de acuerdo con diferentes subgrupos poblacionales, por ejemplo, tasa de mortalidad por grupos de edad.
- Tasa de letalidad: La letalidad mide la gravedad de una enfermedad. Esta dada por la proporción de muertes entre los casos de una enfermedad en un periodo determinado. Esta tasa mide la capacidad de una enfermedad para producir muerte. Esta tasa se presenta en porcentaje por lo cual también es conocida como porcentaje de letalidad.

De acuerdo con la información epidemiológica de los últimos cuatro años, las enfermedades infecciosas mayormente asociadas a incidencia y mortalidad en la población colombiana son: Dengue, COVID-19, IRA por agentes diferentes a COVID-19 y HIV.

2.1.2 Determinación de las enfermedades objeto de la consultoría

El Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública en Colombia (Sivigila), operado por el Instituto Nacional de Salud (INS) ha definido un grupo de 63 eventos de interés en salud pública como sujetos a vigilancia y notificación obligatoria por parte de las Unidades Primarias Generadoras de Datos (UPGD). La finalidad del Sivigila es provisionar de manera sistemática y oportuna la información sobre la dinámica de los eventos que afectan o pueden afectar la salud de la población colombiana.

La actualización de los indicadores del sistema para cada uno de los eventos en los diferentes departamentos y municipios de ocurrencia se consigna semanalmente en el Boletín Epidemiológico Semanal (BES), adicionalmente el sistema de vigilancia cuenta con informes de evento que resumen la situación nacional sobre el comportamiento de las enfermedades de notificación obligatoria por periodo epidemiológico[17].

Tanto el BES como los informes de evento, resumen la información sobre el comportamiento de enfermedad usando indicadores epidemiológicos de tiempo, persona y lugar como: número de casos, en tasas de incidencia, tasas de prevalencia, tasas de mortalidad, distribución geográfica y canales endémicos entre otros. El análisis en conjunto de estos indicadores permite determinar el curso que toma la enfermedad a lo largo de un periodo en determinadas regiones y generar oportunamente las alertas epidemiológicas para intervenir a tiempo las comunidades afectadas y declarar la emergencia sanitaria en caso de ser necesario.

Con el objeto de definir cuatro enfermedades en las que se pueda realizar la implementación de herramientas de aseguramiento de mediciones por biología molecular se optó por utilizar diferentes estrategias asociadas con: 1) análisis de indicadores de frecuencia, distribución e impacto de enfermedades con potencial pandémico, 2) análisis de carga de enfermedad, 3) enfermedades que puedan ser diagnosticadas por biología molecular y 4) experiencias prácticas de utilidad en el aprendizaje para la implementación de herramientas en el desarrollo y producción de materiales de referencia y otros servicios metrológicos². Estas estrategias fueron aplicadas a las enfermedades infecciosas producidas por los agentes que hacen parte de los síndromes: febril, neurológico, respiratorio y gastrointestinal; teniendo en cuenta las asociadas con: (i) enfermedades transmisibles de origen viral, (ii) enfermedades transmisibles de origen bacteriano y (iii) enfermedades zoonóticas, todas aquellas con potencial para generar una emergencia sanitaria, que sean endémicas en el territorio colombiano, que estén incluidas en las políticas públicas de salud y asociadas a resistencia antimicrobiana.

Para este fin se analizaron indicadores de frecuencia, distribución e impacto que estuvieran reflejados en la información provista por el sistema de vigilancia en Colombia y se comparó el comportamiento de cada enfermedad durante los años 2020 a 2023, tenido en cuenta

² Una de las formas en que los laboratorios aseguran que sus resultados de medición sean trazables metrológicamente al Sistema Internacional de Unidades (SI) es a través de los valores certificados de un material de referencia proporcionado por un productor competente, es decir que ha producido el material bajo los requisitos de la norma ISO 17034. Lo anterior está descrito en el numeral 6.5 Trazabilidad Metrológica de la norma ISO/IEC 17025 para laboratorios de ensayo y el numeral 6.5.3 de la norma ISO 15189 para laboratorios clínicos.

variables como: año, frecuencia en número de casos confirmados, tasas de incidencia y tasa de letalidad (Tabla 2 y 3).

Tabla 2. Indicadores epidemiológicos asociados al comportamiento del síndrome febril, síndrome neurológico y otras enfermedades infecciosas

Número de casos confirmados - Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes – Tasa de letalidad (%)													
Año	2020			2021			2022			2023			
Indicador epidemiológico	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Canal de adquisición de pruebas
SÍNDROME FEBRIL													
Dengue	77298	233,4	8.12%	50265	151,7	7.87%	67031	202,1	5.95%	131784	398,3	5,25%	Kits comerciales
Chikungunya	152	0,44	0%	44	0,13	0%	96	0,22	0%	51	0,14	0%	Kits comerciales
ZIKA	42*	0,45	0%	69*	0,20	0%	56*	0,19	0	40*	0,33	0%	<i>In house</i> PCR múltiple
Oropuche	0	0	0%	0	0	0%	0	0	0%	0	0	0%	<i>In house</i>
Mayaro	0			0					0%				<i>In house</i>
Fiebre Amarilla	0	0	0%	0	0	0%	0	0	0%	1	NHD	NHD	<i>In house</i> confirmación INS
Malaria	81010	IPA** 8,4	0.01%	73975	IPA** 7,7	0.01%	73561	IPA** 7,2	0.02%	102455	IPA** NHD	0.02%	Diferentes pruebas PR y GG

Número de casos confirmados - Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes – Tasa de letalidad (%)													
Año	2020			2021			2022			2023			
Indicador epidemiológico	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Canal de adquisición de pruebas
Chagas Agudo/ Crónico	327	NHD	8,6%	958	NHD	6,9%	267	2,72	1.9%	1048	6,15	0.5%	Pruebas rápidas y algoritmos
Leptospirosis	1525	0,06	6.2%	117	0,23	4%	163	0,32	3.7%	131	0,25	4%	Solo confirmación en el INS
SÍNDROME NEUROLÓGICO													
Meningitis Bacteriana y enfermedad meningocócica	662	<i>Haemophilus influenzae</i> P. General 0,03 <5años 0,30%	<i>Haemophilus influenzae</i> P. General 17,6% <5años 5,4%	802	<i>Haemophilus influenzae</i> P. General 0,07 <5años 4,0%	<i>Haemophilus influenzae</i> P. General 5,8% <5años 0,64%	1119	<i>Haemophilus influenzae</i> P. General 0,11 % <5años 0,56%	<i>Haemophilus Influenzae</i> P. General 10,5% <5años 18,2%	1252	<i>Haemophilus influenzae</i> P. General 0,12%<5años 0,57%	<i>Haemophilus influenzae</i> P. General 9,2% <5años 4,6%	Cultivos y PCR
		<i>Neisseria meningitidis</i> P. General 0,10 <5años 0,41%	<i>Neisseria meningitidis</i> P. General 19,3% <5años 5,6%		<i>Neisseria meningitidis</i> P. General 0,06% <5años 18,7%	<i>Nseisseria meningitidis</i> P. General 18,7% <5años 0,41%		<i>Neisseria meningitidis</i> P. General 0,09 <5años 0,31%	<i>Neisseria meningitidis</i> P. General 14,9% <5años 16,7%		<i>Neisseria meningitidis</i> P. General 0,16% <5años 0,39	<i>Neisseria meningitidis</i> P. General 23,1% <5años 40%	

Número de casos confirmados - Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes – Tasa de letalidad (%)													
Año	2020			2021			2022			2023			
Indicador epidemiológico	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Canal de adquisición de pruebas
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> P. General 0,14 <5años 0,21%	<i>Streptococcus pneumoniae</i> P. General 24% <5años 0%		<i>Streptococcus pneumoniae</i> P. General 0,21 <5años 1%	<i>Streptococcus pneumoniae</i> P. General 19,6% <5años 0,43%		<i>Streptococcus pneumoniae</i> P. General 0,38 <5años 1,10%	<i>Streptococcus pneumoniae</i> P. General 19.7% <5años 39,5%		<i>Streptococcus pneumoniae</i> P. General 0,47 <5años 0.72%	<i>Streptococcus pneumoniae</i> P. General 17,3% <5años 17,9%	
Encefalitis equina	0	0	0%	0	0	0%	0	0	0%	0	0	0%	In house
HIV- SIDA	12439	24,7	NHD	16539	32,3	NHD	17563	34	NHD	19131	37	NHD	Kits comerciales
OTROS													
Hepatitis A	1011	0,6	NHD	406	8,3	NHD	1317	2,8	NHD	2358	4,5	NHD	Kits comerciales
Hepatitis B	1152	2,29	NHD	1820	3,56	NHD	2391	4,63	NHD	2393	4,58	NHD	Kits comerciales

Número de casos confirmados - Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes – Tasa de letalidad (%)													
Año	2020			2021			2022			2023			
Indicador epidemiológico	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Número de casos confirmados	Tasa de Incidencia x 100.000 habitantes	Tasa de Letalidad (%)	Canal de adquisición de pruebas
Hepatitis C	610	1,21	NHD	824	1,61	NHD	984	1,90	NHD	1418	2,72	NHD	Kits comerciales
Leishmaniasis mucosa	59	0,5	NHD	83	0,72	NHD	93	0,79	NHD	83	0,85	NHD	<i>In house</i>
Leishmaniasis cutánea	6109	52,4	NHD	6118	52,9	NHD	5646	61,1	NHD	3883	42,9	NHD	<i>In house</i>
Leishmaniasis visceral	8	0,7	0%	7	0,06	14.3%	13	1,28	30%	3	NHD	33.3%	<i>In house</i>
Viruela símica	NHD	NHD	NHD	NHD	NHD	NHD	NHD	NHD	NHD	4128	0,06	0%	<i>In House</i> Kits comerciales
Tuberculosis	10775	21.35	NHD	14383	26.53	NHD	17595	29,4	NHD	18277	27.26	NHD	BK, Cultivo, PCR
Tuberculosis Fármaco resistente	276	0,3	NHD	352	0,47	NHD	400	0,77	NHD	524	1,0	NHD	Kits comerciales
COVID-19	1814208	NHD	2.82%	3566126	4738	2.25%	972121	1483	1.13%	36409	40,3	1.65%	Kits comerciales

* Confirmación por clínica y laboratorio.

** Índice Parasitario Anual IPA x 1000 habitantes.

*** Incidencia en población menor de 6 años x 100.000.

Fuente: [18]

Tabla 3. Indicadores epidemiológicos asociados al comportamiento del síndrome respiratorio y síndrome gastrointestinal

Número de casos confirmados / Tasa de mortalidad x 100.000 habitantes									
Año	2020		2021		2022		2023		Observaciones
Indicador epidemiológico	Número de casos confirmados	Tasa de mortalidad x 100.000 en menores 5 años	Número de casos confirmados	Tasa de mortalidad x 100.000 en menores 5 años	Número de casos confirmados	Tasa de mortalidad x 100.000 en menores 5 años	Número de casos confirmados	Tasa de mortalidad x 100.000 en menores 5 años	
SINDROME RESPIRATORIO									
IRA población general	4294437	NA	5096311	NA	7796644	NA	6940017	NA	
Mortalidad x IRA <5años	262	6.8	293	7.7	404	10,7	285	7.7	
Confirmación por laboratorio	NHD		9,2%		43.7%		69%		Uso de kits comerciales de PCR
Microorganismos reportados	NHD*		SARS-CoV-2 VSR Parainfluenza Rinovirus <i>S. Pneumonie</i>		Adenovirus VSR SARS-CoV-2 Rinovirus Parainfluenza		Rinovirus VSR Adenovirus Enterovirus SARS-CoV-2 <i>S.pneumonie</i>		
SINDROME GASTROINTESTINAL									
EDA población general	1910883	0,12 x1000	2066875	NHD	2489731	NHD	2327723	NHD	Uso de kits comerciales de PCR
Mortalidad x EDA < 5 años	114	3.0	112	2.9	84	2.2	89	2.4	

*Año de Pandemia. Fuente: [18]

2.1.3 Carga de enfermedad

Dentro de la Agenda de Salud Sostenible para las Américas 2018 – 2030 (ASSA2030 [19]), el objetivo 10 tiene como meta: “Reducir la carga de las enfermedades transmisibles y eliminar las enfermedades desatendidas”. El propósito de este objetivo es reducir la mortalidad, la morbilidad y el estigma, asociados con algunas de las enfermedades transmisibles y desatendidas más devastadoras del mundo, que exacerban la mala salud, la pobreza y las inequidades en la Región de las Américas. Se deberá poner énfasis en las siguientes enfermedades y actividades:

- la infección por el VIH/sida y las infecciones de transmisión sexual;
- las hepatitis virales;
- la tuberculosis;
- las enfermedades transmitidas por vectores (malaria, dengue, zika, chikunguña, fiebre amarilla, enfermedad de Chagas);
- las enfermedades desatendidas, tropicales y zoonóticas;
- las enfermedades prevenibles mediante vacunación;
- la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos;
- la inocuidad de los alimentos (riesgos biológicos y químicos).

Adicionalmente como meta para el año 2030 se dictó lo siguiente³:

- Poner fin a la epidemia de la infección por el sida (meta 3.3 de los ODS)^[1]
- Poner fin a la epidemia de la tuberculosis (adaptación de la meta 3.3 de los ODS).

³Notas: [1] Los indicadores de esta meta se definirán en los planes estratégicos de la OPS e incluirán la medición de la reducción de nuevas infecciones por VIH de acuerdo con el indicador ODS 3.3.1. [2] La eliminación de la malaria es factible en los países endémicos de la Región de las Américas y es posible a largo plazo como meta regional. En los últimos 15 años la transmisión de la malaria se ha reducido de forma importante en varios países de la Región. En el 2016, Argentina y Paraguay completaron 6 y 5 años, respectivamente, sin notificación de casos autóctonos, y Belice, Costa Rica y El Salvador notificaron, respectivamente, 4, 4 y 13 casos autóctonos. En América del Sur, Suriname ha tenido un gran resultado en el control de la transmisión, con 64 casos autóctonos en el 2016 después de registrar 16.003 casos en el 2001. La drástica reducción en el número de casos en estos países es la principal evidencia en favor de la factibilidad de la eliminación de la malaria en las condiciones de transmisión de la Región con el uso de las intervenciones actualmente disponibles. En términos de sostenibilidad, los países de la Región y la Oficina también cuentan con el apoyo y el compromiso de múltiples asociados estratégicos en la implementación de intervenciones para eliminar la transmisión de la malaria y evitar un posible restablecimiento. [3] Principalmente, la leishmaniasis, la lepra, la filariasis linfática, la oncocercosis, el tracoma y la esquistosomiasis.

- Eliminar la transmisión vertical (materno infantil) del VIH y la sífilis congénita (meta de impacto 8.1 del Plan Estratégico de la OPS).
- Combatir las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles (adaptación de la meta 3.3 de los ODS).
- Detener la transmisión de las hepatitis virales y acelerar la reducción de las infecciones crónicas y las muertes por hepatitis a fin de eliminar las hepatitis virales como problema importante de salud pública en la Región de las Américas (adaptación de la Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021 de la OMS).
- Eliminar la transmisión local de la malaria en los Estados Miembros y evitar el posible restablecimiento de la enfermedad (adaptación del Plan de acción para la eliminación de la malaria 2016-2020 de la OPS, documento CD55/13 [2016])^[2]
- Eliminar las enfermedades infecciosas desatendidas^[3] como problema de salud pública (adaptación del Plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación 2016-2022 de la OPS, documento CD55/15 [2016]).
- Tratar y prevenir las enfermedades infecciosas, incluido el uso responsable y racional de medicamentos seguros, efectivos, accesibles, asequibles y de calidad (adaptación del Plan de acción sobre la resistencia a los antimicrobianos de la OPS, documento CD54/12, Rev. 1 [2015]).
- Mitigar los riesgos con respecto a la inocuidad de los alimentos (resultado intermedio 1.7 del Plan Estratégico de la OPS).
- Controlar la transmisión del dengue, chikunguña, el zika y la fiebre amarilla con un enfoque integrado e intersectorial (Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales de la OPS, documento CD55/16 [2016]; y Respuesta mundial para el control de vectores de la OMS, documento A70/26 Rev. 1 [2017]) [19].

Tradicionalmente la evaluación del estado de salud de un grupo poblacional está definida por el análisis de indicadores simples de mortalidad como las tasas de mortalidad general, mortalidad infantil y tasa de letalidad; y de enfermedad, como la incidencia y prevalencia. Sin embargo, estos indicadores tienen limitaciones a la hora de medir fenómenos de salud-enfermedad, así como en la medición de aspectos particulares de la enfermedad. Por tanto, ha sido necesario desarrollar indicadores más robustos para medir otros aspectos del estado de salud, como el estado funcional y la calidad de la vida. Entre los indicadores robustos que miden carga de enfermedad están los Años de Vida Perdidos por muerte Prematura (AVPP) y los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVISA) que es una

medida compuesta, que utiliza indicadores epidemiológicos, como mortalidad y morbilidad, combinando el número de años de vida perdidos por muerte prematura (componente de mortalidad) y los años de vida vividos con discapacidad (componente calidad de vida). A través de los AVISA se mide la pérdida de salud que se produce a raíz de la enfermedad, discapacidad o muerte, expresada en una unidad de medida común a estos tres estados; el tiempo (años). Esta característica permite identificar los problemas de salud prioritarios, a través de un indicador sintético que cuantifica el impacto de cada una de estas condiciones [20], [21].

Según el primer informe del Observatorio Nacional de Salud (ONS) del INS, “Aspectos relacionados con la frecuencia del uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia 2011” entre las principales causas de AVPP (años de vida perdidos por muerte prematura) en 2011, se encuentran en la posición 6 las infecciones vías respiratorias bajas con 169 AVPP y en la posición 9 el VIH/SIDA con 112 AVPP. Lo que se apoya la decisión de seleccionar estas enfermedades por ser de interés en salud pública y estar entre las más catastróficas para la población colombiana [21].

De acuerdo con la información relacionada en los boletines epidemiológicos, informes de evento y carga de enfermedad de los últimos cuatro años sobre las enfermedades infecciosas mayormente asociadas a incidencia y mortalidad en la población colombiana se encuentran: Dengue, COVID-19, IRA por agentes diferentes a COVID-19 y HIV, a continuación, una breve descripción de la situación actual de las enfermedades escogidas para esta consultoría.

Dengue

El dengue es una enfermedad infecciosa sistémica y dinámica. La infección puede cursar de forma asintomática o manifestarse con un espectro clínico amplio, que incluye manifestaciones graves y no graves [22].

En la actualidad, el dengue es endémico en más de 100 países de las regiones de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Las regiones más gravemente afectadas son Las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental; en Asia se concentra aproximadamente el 70% de la carga mundial de la enfermedad [23].

Entre las semanas epidemiológicas (SE) 1 y 8 del 2024, se reportaron en la región de las Américas un total de 1,874,021 casos sospechosos de dengue (incidencia acumulada de

205 casos por 100.000 hab.). Esta cifra representa un incremento de 249% en comparación al mismo periodo del 2023 y 354% con respecto al promedio de los últimos 5 años [24].

En Colombia, en la semana epidemiológica 08 de 2024 se notificaron 7524 casos probables de dengue: 5033 casos de esta semana y 2491 casos de semanas anteriores. Según el acumulado, se registran 47.822 casos, 27.920 (58,4 %) sin signos de alarma, 19.398 (40,6 %) con signos de alarma y 524 (1,1 %) de dengue grave. Para esta misma semana, la incidencia nacional de dengue es de 133,8 casos por cada 100.000 habitantes en riesgo; para el mismo periodo de 2023 la incidencia fue de 45,1 casos por 100.000 habitantes con una tendencia al aumento del 22,2 % con respecto al último periodo analizado. Actualmente estamos viviendo un año de brote por lo que se espera un mayor número de casos en los siguientes meses del año.

COVID-19

Según informe de la OPS en respuesta al COVID-19 en las Américas, a octubre de 2022, más de 300 millones de personas habían sido infectadas y casi 3 millones de muertes habían sido atribuidas al virus del SARS-CoV-2 en la región de las Américas. Cuando el mundo entró en el tercer año de la pandemia, la variante de preocupación Ómicron causó el número de casos y niveles de transmisión para alcanzar el pico más alto observado hasta la fecha. En la primera semana solo en 2022, las infecciones casi se duplicaron en la Región de las Américas, aumentando de 3,4 millones de casos semanales el 1 de enero a 6,4 millones el 8 de enero de 2022. Esta nueva ola de infecciones sigue desafiando al personal sanitario y representan una pesada carga para los sistemas de salud de la región, redireccionando la atención médica de otras enfermedades para tratar COVID-19 pacientes; sin embargo, a pesar de que el Ómicron se propagó significativamente más rápido que otras variantes, la disminución de las tasas de mortalidad y de nuevos casos de enfermedad, prueba que las vacunas fueron efectivas para proteger a las personas de hospitalización y muerte por COVID-19 [25].

En el año 2017, según las estimaciones del Estudio Carga Global de la Enfermedad, el VIH/SIDA pasó del puesto 18 (1990) al puesto 14 como causa de muerte más frecuente con 14,05 (IC95% 12,87–15,48) muertes por cada cien mil personas. En este mismo estudio en Colombia, se pasó del puesto 16 en 2007 al lugar 13 en 2017 como causa de muerte más frecuente, con una tasa de mortalidad de 5,63 por cada 100.000 (IC95 % 5,31 – 6,16), una diferencia del 98,1% entre 2007 y 2017.

Según la OMS para 2016, en Colombia la tasa de incidencia para VIH en adultos fue de 16,9, siendo la más alta que la tasa general para de América Latina.

De acuerdo con los datos de la Cuenta de Alto Costo en Colombia se diagnosticaron 9.210 casos con VHI entre el 1 de febrero de 2020 y el 31 de enero de 2021; los casos nuevos disminuyeron en un 26,48% con respecto al periodo anterior. La mediana de edad en los hombres fue de 29 años (RIC7: 24 - 37), y en las mujeres fue de 34 años (RIC: 25 – 45) [26].

Infección Respiratoria Aguda

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) “son las causas más frecuentes de morbilidad y elevada mortalidad en el mundo, particularmente en los países en desarrollo” [27]. Comprenden una gran cantidad de enfermedades, entre las que se cuenta la neumonía como la mayor generadora de muertes, especialmente en los menores de un año; se estima que en el mundo se producen alrededor de dos millones de decesos en menores de cinco años por esta causa anualmente [28]. El *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico más frecuentemente asociado a la morbimortalidad por neumonía y produce alrededor de un millón de muertes en menores de cinco años en los países en vías de desarrollo. El *Haemophilus influenzae* es la segunda bacteria que más comúnmente produce neumonías en esta población [26].

De acuerdo con los registros del sistema de Vigilancia en Salud Pública -SIVIGILA- La tasa de mortalidad por IRA en menores de cinco años en Colombia para el año 2022 ha presentado un incremento con respecto al año anterior, pasando de una tasa de 7,4 muertes por cada 100.000 menores de cinco años confirmadas a una tasa de 13,22 muertes por cada 100.000 menores de cinco años datos basados en el comportamiento de la notificación por entidad territorial

2.1.4 Posibilidad de diagnóstico molecular

El concepto de “diagnóstico molecular” es una expresión amplia que incluye técnicas de biología molecular capaces de detectar y cuantificar fragmentos específicos de ácido ribonucleico (ARN), ácido desoxirribonucleico (ADN) y proteínas. El diagnóstico molecular ha tenido un crecimiento sostenido de más del 12% anual en los últimos 10 años, superando los US\$60 millones en el mercado en 2017. En la actualidad las pruebas moleculares se usan principalmente en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, seguido de cáncer y enfermedades genéticas lo que representa una de las áreas de mayor futuro y dinamismo entre las estrategias de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de diferentes enfermedades y condiciones de salud con altos valores de sensibilidad y especificidad que garantizan una adecuada clasificación y certeza de la situación clínica de un paciente [29].

El uso principal que se le ha dado a las pruebas de biología molecular está asociado al diagnóstico de las enfermedades infecciosas para las cuales existen un gran número de pruebas disponibles que permiten una detección temprana que ayudan en la definición de conductas clínicas sobre el paciente y a mejorar la oportunidad para tomar acciones en salud pública. El desarrollo de las pruebas moleculares en esta área está asociado específicamente a la dificultad en el diagnóstico con pruebas microbiológicas clásicas que requieren largos periodos de tiempo antes de obtener un resultado oportuno para la decisión clínica del paciente, además de comprometer la sensibilidad y especificidad ya que dependen de la obtención adecuada de la muestra y otros factores inherentes al principio de las pruebas microbiológicas.

Debido a la naturaleza misma de las pruebas moleculares, que se basa en la detección de fragmentos de ADN, no es necesario contar con microorganismos vivos para su detección, sino solo con material genético presente en la muestra. Los altos valores de sensibilidad y especificidad, así como la rapidez de los resultados, ha posicionado a las pruebas moleculares entre las técnicas de elección para el diagnóstico de enfermedades infecciosas especialmente en infecciones virales. Esta inminente introducción de las pruebas moleculares en el diagnóstico ha llevado a generar MR y MRC que garanticen la calidad de los resultados de medición. Además de la exigencia que tienen los productores de dispositivos de diagnóstico in vitro (como son los kits o ensayos comerciales de PCR) de usar MR para garantizar la adecuación al propósito de dichos dispositivos [30]. Esto es de vital importancia ya que de estos dependerá el manejo del paciente y las decisiones en salud pública que se desprendan del diagnóstico de patologías emergentes y reemergentes que puedan poner en peligro la vida, como recientemente se pudo evidenciar en la pandemia de COVID-19 cuando gran parte del diagnóstico se realizó mediante el uso de técnicas de biología molecular como PCR prueba que se acredita bajo la norma ISO/IEC 17025 que hace referencia a los requisitos de competencia para los laboratorios de ensayo, por ejemplo, el laboratorio de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud tiene acreditación bajo la norma ISO/IEC 17025 con alcance al ensayo para el “Diagnóstico de virus de SARS-CoV-2” bajo la técnica de “Amplificación de ARN PCR en tiempo real” [31]. De igual forma, los laboratorios clínicos pueden acreditarse bajo la norma ISO 15189 Laboratorios clínicos. Requisitos de calidad y competencia, esto depende de las actividades propias de los laboratorios, por ejemplo, El Laboratorio Lorena Vejarano SAS, está acreditado bajo la norma ISO 15189 con alcance al análisis de “Determinación cuantitativa del virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1- Carga Viral “por medio de la técnica “PCR tiempo real”. [32].

La PCR permite la amplificación de una región específica del ADN utilizando partidores o secuencias de ADN que delimitan la zona de amplificación. A partir de una copia de la región

que se va a amplificar se pueden obtener millones de copias lo que permite su fácil detección y la evidencia de la presencia de ese ADN en una muestra determinada.

La prueba comúnmente usada para el diagnóstico sindrómico es la PCR múltiple. Esta permite la síntesis *in vitro* del ADN específico de numerosos patógenos y genes de resistencia en una única prueba, también conocida como “paneles sindrómicos” [33]. Esta metodología tiene la habilidad de impactar los servicios de salud desde diferentes niveles: 1) mejora el control de infecciones, 2) limita la administración de antibióticos, 3) aborda diferentes tipos de desenlaces de pacientes, 4) reduce tiempos de diagnóstico, 5) mejora la toma de decisiones clínicas y 6) mejora la vigilancia en salud pública entre otras.

2.2 Análisis de las capacidades técnicas en Colombia para la producción de insumos de biología molecular

Con el fin de identificar las capacidades técnicas en Colombia la producción de insumos de biología molecular, se implementaron dos estrategias metodológicas:

1. Una caracterización de la IC entre organizaciones a nivel nacional cuyo proceso se fundamentó en la búsqueda de datos tangibles y medibles relacionados con:
 - a. Producción de material de referencia
 - b. Ensayos de aptitud y estudios colaborativos
 - c. Métodos de medición
 - d. Otros - documentación de guías y capacitaciones existentes en Colombia
2. Realización de dos encuestas nacionales, una dirigida a posibles proveedores de materia prima de origen biológico y materiales de referencia y la otra dirigida a posibles clientes o usuarios de materiales de referencia.

2.2.1 Caracterización de los actores de la infraestructura de la calidad nacional en Colombia para el aseguramiento de la calidad de las mediciones de biología molecular

2.2.1.1 Definición de ítems y variables de las capacidades nacionales

A continuación, se describen cada uno de los ítems con las variables que los conforman (figura 1) para la realización de este análisis nacional, con el fin de identificar capacidades técnicas necesarias en Colombia para la implementación de herramientas de aseguramiento de mediciones por biología molecular, basados en las experiencias

internacionales de los países seleccionados (Alemania, Reino Unido y Estados Unidos (Anexo 1. *Benchmarking* competitivo).

Figura 1: Esquema de los ítems y las variables relacionadas en la caracterización nacional de la IC

Variable Item	Organizaciones involucradas	Recurso humano	Infraestructura	Insumos y requerimientos	SGC
MR	Benchmarking				
EC y EA					
Métodos de medición					
Otros					

2.2.1.1.1 Ítems

- **Material de referencia:** entender el proceso y actores para la producción de dichos materiales.
- **Estudios colaborativos y ensayos de aptitud:** conocer los componentes de los estudios colaborativos (materia prima, protocolo y asignación de valor) y las condiciones de la oferta de los ensayos de aptitud (metodología para la evaluación del desempeño de los laboratorios participantes con respecto a criterios previamente establecidos mediante comparaciones interlaboratorios) relacionados con biología molecular.
- **Métodos de medición en biología molecular desarrollados en los últimos 10 años (método primario y secundario):** identificar los diferentes métodos de medición en biología molecular empleados para la producción de los materiales de referencia nacionales.
- **Otros – guías y capacitaciones:** conocer la oferta de productos de transferencia y apropiación social del conocimiento como guías, servicios de capacitación relacionados que se desarrollan por parte de distintas organizaciones.

2.2.1.1.2 Variables

Para cada uno de los ítems relacionados en el numeral anterior se seleccionaron las siguientes variables:

- **Organizaciones involucradas:** Con esta variable identificaron las principales entidades relacionadas en especial con el proceso de producción de los materiales de referencia, los estudios colaborativos y los ensayos de aptitud, adicionalmente, los Institutos Nacionales de Metrología y los organismos de acreditación.
- **Recurso humano:** Se identificaron los perfiles de los profesionales de cada una de las organizaciones involucradas y la forma como se organizan.
- **Infraestructura:** Se identificó la infraestructura de las organizaciones involucradas de acuerdo con el ítem analizado.
- **Insumos y requerimientos:** Se identificaron los principales elementos que se requieren para los procesos de producción de MR nacionales, estudios colaborativos y ensayos de aptitud, junto con sus metodologías correspondientes.
- **Sistemas de gestión de calidad:** Se identificaron los sistemas de gestión implementados y/o acreditados por las organizaciones involucradas en cada uno de los ítems evaluados.

2.2.2 Material de referencia

2.2.2.1 Organizaciones involucradas

En Colombia, la calidad de las mediciones está a cargo del Instituto Nacional de Metrología de Colombia - INM por ser la autoridad en materia de metrología científica e industrial y brindar trazabilidad al Sistema Internacional de Unidades (SI). Por su parte, el organismo encargado de la acreditación de organizaciones que realizan actividades de evaluación de la conformidad es el Organismo Nacional de Acreditación ONAC. Este se encarga de la evaluación de las competencias técnicas de laboratorios de calibración, clínicos y de ensayo, proveedores de ensayos de aptitud, productores de materiales de referencia, organismos de certificación e inspección, entre otros.

La producción de MR y MRC requiere de diferentes condiciones relacionadas con la infraestructura, el equipamiento, la competencia técnica del personal involucrado, lo que se traduce en costos importantes para las organizaciones que lo hacen. Por otro lado, existen organizaciones que por su naturaleza, pueden desarrollar MR en diferentes etapas para usos internos (MR *in house* por ejemplo), por lo que se pueden contar con capacidades en diferentes niveles. En este sentido la relación de los Productores de Materiales de Referencia (PMR) nacionales se hizo a partir de la información disponible en bases de datos, como la de OMR de ONAC, de la información disponible en sus portales, como el

INM, así como de aquella proveniente de documentos de trabajo, artículos publicados relacionados con la producción de MR. Se identificaron un total de 18 organizaciones relacionadas a continuación en la tabla 4.

Tabla 4. Entidades relacionadas con la Producción de Materiales de Referencia

Organización	Naturaleza	Acreditado	Acreditado	Acreditado	Observaciones	Estado
		17034	15189	17025		
INM	Pública	NA	NA	NA	Autoridad en metrología científica e industrial	
ICA	Pública	Si	No	Si	IVC, agropecuarios	Activa
Biotrends Laboratorios S.A.S	Privada	Si	No	Si	Servicios	Activa
INS	Pública	No	No	Si	IV, investigación clínica	Activa
Agrosavia	Público privado	No	No	Si	Investigación, servicios agropecuario - biológicos	Activa
Carvajal laboratorios	Privado	No	Si	No	Lab clínico, BSL3	Acreditado con Suspensión Total - Voluntaria
Laboratorio Lorena Vejarano	Privado	No	Si	No	Prestador servicios salud	Activa
Gencell Pharma S.A.S	Privado	No	No	Si	Laboratorio genético	Retirada
Biopolímeros Industriales S.A.S. Sigla: Biopolab	Privado	No	No	Si	Laboratorio de análisis de aguas y alimentos	Activa
Universidad De La Salle	Privado	No	No	Si	Academia	Activa



Instituto Nacional de
Metrología de Colombia

Organización	Naturaleza	Acreditado	Acreditado	Acreditado	Observaciones	Estado
		17034	15189	17025		
Instituto Nacional De Vigilancia De Medicamentos Y Alimentos INVIMA	Publica	No	No	Si	Institución de referencia nacional en materia sanitaria	Activa
Secretaria Distrital De Salud De Bogotá - Dirección De Epidemiología, Análisis Y Gestión De Políticas De Salud Colectiva - Laboratorio De Salud Pública	Publica	No	No	Si		Activa
Hidrolab Colombia Ltda	Privado	No	No	Si	Laboratorio de análisis y muestreo	Activa
Aoxlab S. A. S.	Privado	No	No	Si	Laboratorio de análisis	Activa
Empresa De Acueducto, Alcantarillado Y Aseo De Bogotá EAAB - ESP	Publica	No	No	Si		Activa
Als Life Sciences Colombia Sas – Sigla: Als Ls Colombia Sas	Privado	No	No	Si	Pruebas, inspección, certificación y verificación que presta servicios a múltiples industrias a nivel mundial	Acreditado con suspensión parcial voluntaria
Instituto De Diagnóstico Médico S.A.	Privado	No	Si	No	Servicios en laboratorio clínico,	Activa

Organización	Naturaleza	Acreditado	Acreditado	Acreditado	Observaciones	Estado
		17034	15189	17025		
					imágenes diagnósticas y consulta externa	
Pasteur Laboratorios Clínicos De Colombia S.A.S	Privado	No	Si	No	Laboratorio Clínico	Activa

Instituto Nacional de Metrología de Colombia- INM

El INM es una entidad Administrativa Especial de carácter técnico, científico y de investigación, con personería jurídica, patrimonio propio y autonomía administrativa y presupuestal, adscrita al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo.

Creado a través del Decreto 4175 de 2011 y modificado por el decreto 062 de 2021, en el objetivo la coordinación nacional de la metrología científica e industrial, y la ejecución de actividades que permitan la innovación y soporten el desarrollo económico, científico y tecnológico del país, mediante la investigación, la prestación de servicios metrológicos, el apoyo a las actividades de control metrológico y la disseminación de mediciones trazables al Sistema Internacional de unidades (SI) [34].

Cuenta con una Estrategia Nacional de Metrología 2023-2032 [30] dirigida a contar con una oferta cada vez más pertinente y sofisticada que atienda las dinámicas propias de los mercados, así como la seguridad de los consumidores mediante la oferta actual y futura de mediciones confiables, con mejor jerarquía, precisión, menor incertidumbre y en reflexión permanente sobre las nuevas tecnologías que apalanquen dicho propósito [35].

El INM cuenta con la siguiente estructura organizacional:



Figura 2: Organigrama del Instituto Nacional de Metrología INM de Colombia.
Tomado de [36].

Las tres subdirecciones que conforman el INM promueven la investigación en el campo de la metrología

- Subdirección de Metrología física. Su principal función es la conservación de los patrones nacionales en magnitudes físicas, asegurando y proveyendo la trazabilidad al Sistema Internacional de Unidades (SI) para los sectores industriales y productivos del país. Promueve la investigación en el campo de la metrología física, estandariza y difunde métodos y procedimientos de medición y calibración; participa en programas de intercambio técnico y científico, y fomenta la transferencia del conocimiento para la búsqueda del desarrollo e innovación metrológica. En coordinación con la Subdirección de Innovación y Servicios Tecnológicos atiende los siguientes servicios: calibración de equipos de medición, asistencias técnicas y ensayos de aptitud [37].
- Subdirección de Servicios Metrológicos y Relación con el Ciudadano. Se encarga de coordinar los servicios metrológicos del Instituto Nacional de Metrología como: capacitaciones, ensayos de aptitud, materiales de referencia, calibración y asistencia técnica. Así mismo realiza la Gestión de I+D+i en el INM, Coordina la Red Colombiana de Metrología de Colombia, Gestiona los servicios del INM y Automatiza los procesos del INM [38].
- Subdirección de Metrología Química y Biología (SMQB). Tiene como principal objetivo dirigir y soportar técnicamente la metrología científica e industrial del país en todo lo referente a mediciones químicas y biológicas. La SMQB se encarga del desarrollo e implementación de herramientas metrológicas y actividades de I+D+i,

con el fin de ofrecer servicios a la ciudadanía que permitan contribuir al fortalecimiento de los principales sectores productivos y académicos del país. Esta compuesta por cinco Grupos Internos de Trabajo con énfasis en: salud, alimentos, ambiente, materiales y energía y confirmación metrológica; en los cuales se llevan a cabo actividades de investigación entre las cuales se encuentra (i) el desarrollo de patrones de medición como materiales de referencia (MR) y métodos de medición, (ii) fortalecimiento de la competencia técnica del personal de sectores de la industria y la academia, a través de eventos de divulgación y transferencia de conocimiento como talleres, cursos y ejercicios colaborativos, (iii) desarrollo de actividades de asistencia técnica para industria y la academia, (iv) apoyo a la formulación de políticas, reglamentos técnicos, normas técnicas colombianas, relacionadas con mediciones químicas y biológicas.

- La tabla 5 relaciona algunos de los MR desarrollados por el INM desde 2013 para diferentes campos y aplicaciones (pilotos en investigación, comercialización, ítems de ensayo de aptitud, ítems de estudio colaborativo).

Tabla 5. Materiales de referencia desarrollados por el INM desde 2013

MR	Descripción
INM-001	pH (6.866 -9.993)
INM-002	Conductividad Electrolítica (50 - 5000 μ S/cm a 25°C)
INM-003	Etanol / agua (fracción másica %)
INM-004-1	Disolución óxido de holmio (241.16 - 641.34 nm)
INM-005 /010	Disolución de Fe, Zn, Mg, Na, K, Ca (1000mg/kg)
INM-011	Agua potable Na, K, Ca, Fe, Mg, Zn, Mo, Cd, Ni y Pb, Cu y As Fracción másica (μ g/kg - mg/kg)
INM-012-1	Plaguicidas en gulupa (0.015 a 2)
INM-013	Salmonella Spp (100 - 1000000 copias ADN genómico / μ L)
INM-014	Disolución de Cadmio (Cd) (977 mg/kg)
INM-015	<i>E-coli</i> O157:H7 (100 - 1000000 copias ADN genómico / μ L)
INM-016-1	Cd en polvo de cacao (0.202 - 2.32 mg/kg)
INM-017	Hg en peces (3,937mg/kg)
INM-018-1	Plaguicidas en Aguacate liofilizado Fracción en masa (26.2 μ g/kg - 0.356 mg/kg)
INM-021-1	Disolución de aflatoxina B1 (4 mg/kg)
INM-022-1	Disolución de Clorpirifos (D10) (100 mg/kg)
INM-023-1	Disolución de plomo (Pb) (1000mg/kg)

MR	Descripción
INM-024-1	Plásticos elementos lixiviados Ítem de Ensayo -Estudio Colaborativo
INM-025-1	Contaminantes Cosméticos (Labial) Ítem de Ensayo - Estudio Colaborativo
INM-026-1	Aflatoxina (B2, M1 o M2)
INM-027-1	Elementos mayores en harina de arroz
INM-028-1	Pb en pintura (208.98 - 43400 mg/kg)
INM-029-1	EDTA
INM-030-1	BK
INM-031-1	SARS-CoV-2 Ítem de Ensayo copias ARN genómico / μ L
INM-032-1	PAT (Calibrante de Patulina)
INM-033-1	MR de Fosforo (P) disponible en suelos
INM-034-1	MR de Fe, Cu, S y Cl disponible en suelos
INM-035-1	Proteína Spike de SARS-CoV-2 2.5 ug/mL - Estudio piloto
INM-037-1	Fusarium oxysporum Raza 4 Tropical (FocR4T) (300 - 10000 copias ADN genómico / μ L) Ítem de Ensayo - Estudio Colaborativo
INM-038-1	Mesófilos totales en leche 250.000 UFC/mL Ítem de Ensayo - Estudio Colaborativo

El INM también desarrolla capacidades de medición y calibración a través de la participación en comparaciones con otros Institutos de Metrología a nivel regional y mundial. A continuación, se presenta el listado de las comparaciones en donde el INM ha desarrollado competencias técnicas en técnicas moleculares (tabla 6):

Tabla 6. Capacidades de medición y calibración desarrolladas por el INM

Nombre comparación	Año participación
Relative quantification of genomic DNA fragments extracted from a biological tissue	2018
Fracción de ADN en una matriz rica en proteínas: Cuantificación relativa y abundancia fraccional de ADN genómico extraído de un tejido biológico	2022
Concentración en número de copias y abundancia fraccional de una mutación (SNV-INDEL) mezclada con ADN nativo	2019

Nombre comparación	Año participación
Cuantificación RNA viral VIH	2019
Cuantificación RNA SARS-CoV-2	2020
Breast cancer biomarkers HER2 copy number variation (CNV) measurement	2021
SARS-CoV-2 Copy number quantification	2023
Quantitative analysis of DNA methylation of a defined human genomic DNA region	2023

- **Instituto Nacional de Salud – INS**

El Instituto Nacional de Salud es una entidad pública de orden nacional adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social. Pertenece al sistema de ciencia, tecnología e innovación y al sistema general de seguridad social en salud. Es la entidad encargada de desarrollar y gestionar, con enfoque de territorio, el conocimiento científico en salud, la vigilancia y seguridad sanitaria, actuar como laboratorio nacional de referencia, coordinar las redes especiales, producir insumos, medicamentos y tecnologías de interés especial para la salud pública y formar personal sanitario generando evidencia para apoyar la toma de decisiones en la formulación y evaluación de política, con el fin de contribuir a mejorar la calidad de vida, la salud de la población y la soberanía sanitaria. El INS dentro de sus funciones tiene “Actuar como entidad de referencia nacional en salud pública y coordinador técnico de las redes de: vigilancia epidemiológica, laboratorios, donación y trasplantes de órganos y tejidos, bancos de sangre y servicios de transfusión, en el marco del Sistema de Ciencia, Tecnología e Innovación.”

En su estructura orgánica, el INS está liderado por la dirección general y cuenta con cinco direcciones técnicas: (i) Dirección de Investigación en Salud Pública, (ii) Dirección de Producción, (iii) Dirección de Redes en Salud Pública, (iv) Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública y (v) Observatorio Nacional de Salud.

De estas, la Dirección de Redes en Salud Pública con la subdirección de laboratorio nacional de referencia, participa activamente en la elaboración y análisis de material de referencia, teniendo en cuenta las funciones orgánicas dadas por el Decreto 2774 de 2012, artículo 21 numeral 1 - Realizar las pruebas o ensayos de confirmación y referencia de

eventos de interés en salud pública a cargo del nivel nacional, numeral 2 - Coordinar con los demás actores de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública, la referencia y contra referencia de muestras y resultados de diagnóstico de eventos de interés en salud pública y numeral 6 - Cumplir con estándares de calidad incluyendo la participación en ensayos de comparación Inter laboratorios y en programas de evaluación externa del desempeño con entidades internacionales, a fin de demostrar su competencia y establecer o adoptar técnicas relacionadas con las áreas de su interés participa activamente en la producción de material de referencia”. [39]. Su función como centro nacional de referencia lo posiciona como entidad colaboradora con la OPS, con la cual desarrollan colaboraciones en los diversos temas relacionados con salud pública. Es así como a través de las vigilancias por laboratorio de los diferentes eventos de interés en salud pública, el INS es el custodio de las muestras biológicas que llegan a sus instalaciones para confirmación de diagnóstico. Muchas de estas muestras biológicas son utilizadas como material de referencia al ser las primeras en su clase en el país.

- **Instituto Colombiano Agropecuario ICA**

Es una entidad de carácter público que trabaja para el crecimiento sostenido del sector agropecuario, el desarrollo rural, la soberanía agroalimentaria y nutricional de los colombianos y la apertura de mercados internacionales, a través de la extensión agropecuaria, innovación, prevención de riesgos sanitarios y fitosanitarios, protección y sanidad animal y vegetal, bienestar de los animales y la inocuidad en la producción primaria. Cuenta con 6 subgerencias (i) Subgerencia de análisis y diagnóstico, (ii) Subgerencia de protección animal, (iii) Subgerencia de protección vegetal, (iv) Subgerencia de protección fronteriza, (v) Subgerencia de regulación sanitaria y fitosanitaria, (vi) subgerencia administrativa y financiera.

De estas, la Subgerencia de análisis y diagnóstico se encarga de identificar, caracterizar y confirmar la presencia de plagas, enfermedades y agentes contaminantes en la producción agropecuaria, así como verificar la calidad de los insumos agropecuarios que se comercializan en el país y desarrollar y evaluar tratamientos cuarentenarios, a través de 54 laboratorios internos que cumplen esa función. De estos, 35 laboratorios de ensayo están acreditados con 115 métodos analíticos y un laboratorio de calibración con tres magnitudes acreditadas, en la norma ISO/IEC 17025:2017. La Subgerencia de Análisis y Diagnóstico (SAD) está conformada por las Direcciones Técnicas de Análisis y Diagnóstico Veterinario (DTADV), Análisis y Diagnóstico Agrícola (DTADA) y por el Grupo de Gestión de Calidad Analítica, Buenas Prácticas de Laboratorio y Registro de Laboratorios (GGCA-BPL).

- Direcciones Técnicas de Análisis y Diagnóstico Veterinario (DTADV) agrupa tres grupos internos [40]:

- Grupo Laboratorio Nacional de Diagnóstico Veterinario con el Laboratorio Nacional de Diagnóstico Veterinario – LNDV. Es la Referencia Veterinaria para Colombia y para la red de 26 laboratorios del Grupo Red de Laboratorios de Diagnóstico Veterinario del ICA. Cuenta con acreditación 17034 para elaboración de materiales de referencia [41].
- Grupo Red de Laboratorios de Diagnóstico Veterinario, conformado por 26 Laboratorios ubicados estratégicamente para satisfacer las necesidades de la producción pecuaria - Red LDV
- Grupo Laboratorio Nacional de Insumos Pecuarios con el Laboratorio Nacional de Insumos Pecuarios – LANIP
- La Dirección Técnica de Análisis y Diagnóstico Agrícola está organizada en cuatro grupos internos:
 - Grupo Laboratorios de Diagnóstico Fitosanitario y Mitigación de Riesgos (Grupo LDF & MR), conformado por el Laboratorio Nacional de Diagnóstico Fitosanitario – LNDF, Laboratorio de Cuarentena Vegetal – LCV, Laboratorio de Detección de Organismos Genéticamente Modificados – OGM y Laboratorio Nacional de Tratamientos Cuarentenarios – LNTC
 - Grupo Red Laboratorios de Diagnóstico Fitosanitario, conformado por 11 Laboratorios ubicados estratégicamente para satisfacer las necesidades de la producción agrícola - Red LDF
 - Grupo Red Laboratorios de Análisis de Semillas, conformados por el Laboratorio Nacional de Semillas – LANASE y 5 laboratorios seccionales ubicados estratégicamente para satisfacer las necesidades de la producción agrícola - Red LASE
 - Grupo Laboratorio Nacional de Insumos Agrícolas con el Laboratorio Nacional de Insumos Agrícolas – LANIA. El LANIA cuenta con cinco áreas analíticas internas que operan dentro de un sistema de gestión de la calidad según la norma ISO/IEC 17025 y cuenta con 8 métodos acreditados ante el organismo nacional de acreditación ONAC [42]
- El Grupo de Gestión de Calidad Analítica, Buenas Prácticas de Laboratorio y Registro de Laboratorios (GGCA-BPL), apoya a los laboratorios de la Subgerencia de Análisis y Diagnóstico, en la implementación de la norma internacional de competencia técnica para laboratorios de ensayo y calibración ISO/IEC 17025 y en el proceso de mantenimiento y ampliación de su acreditación. Cuenta con un Laboratorio de Soporte Interno en Metrología – LASIM que brinda trazabilidad metrológica a todos los laboratorios de ensayo del ICA.

- **Organismo Nacional de acreditación de Colombia - ONAC**

El Organismo Nacional de Acreditación es una corporación que pertenece al Subsistema Nacional de la Calidad – SICAL-, de carácter privado, naturaleza mixta y sin ánimo de lucro, que se constituye y organiza bajo las leyes colombianas, dentro del marco del Código Civil Colombiano, las normas sobre ciencia y tecnología del Decreto Ley 393 de 1991 o las normas que lo modifiquen, sustituyan o complementen, el artículo 96 de la Ley 489 de 1998 y las normas técnicas internacionales aplicables [43].

ONAC tiene como objeto principal proveer los servicios de acreditación a los organismos de evaluación de la conformidad para acreditar su competencia, ejercer como autoridad de monitoreo en buenas prácticas de laboratorio de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) y desempeñar las funciones de Organismo Nacional de Acreditación de Colombia [43].

Entidades acreditadas por ONAC en temas relacionados con producción de material de referencia y aseguramiento de la calidad

Para propósito del presente documento, se mencionan las instituciones con acreditaciones otorgadas por ONAC que guardan relación con las capacidades en biología molecular como:

1. ISO 17034 para la producción de materiales de referencia.

a. Instituto Colombiano Agropecuario (ICA)

Recientemente se le otorgó la acreditación 17034 para la elaboración de material de referencia para suero positivo de referencia para la detección de anticuerpos contra *Brucella abortus* [44].

b. Biotrends Laboratorios S A S

Es un laboratorio de análisis microbiológico, fisiológico y ambiental, acreditado en Colombia para producción de material de referencia con la ISO 17034. Cuenta con más de 20 años de experiencia brindando apoyo técnico científico en realización de análisis microbiológicos y fisicoquímicos de alimentos para humanos y animales, cosméticos, desinfectantes, empaque e incentivos, aguas potables, aguas residuales, producción de materiales de referencia, servicios de calibración, auditoria, capacitación, asistencia técnica y asesorías para el sector agroindustrial. Es una empresa privada que pertenece al sector económico con código CIU 7120, Ensayos Y Análisis Técnicos Como Consultoría Profesional. El tamaño de Biotrends Laboratorios S A S es Mediana [45].

2. ISO 15189 para acreditación de laboratorios Clínicos.

a. Carvajal laboratorios I.P.S. S.A.S

Es un laboratorio clínico especializado con más de dos décadas de experiencia en medicina general y especializada, telesalud, imagenología, home-care, vacunación, ambulancia y unidad móvil de salud para mamografías y toma de muestras, servicios especializados dentro del SG-SST, certificación en tareas de alto riesgo y CRC. Recientemente incorporaron la división de laboratorio veterinario, áreas protegidas y servicios prehospitales. Adicionalmente cuentan con un laboratorio de alta contención de bioseguridad nivel 3 (BSL3) de Colombia. Se encuentra acreditado por ONAC para la ISO15189:2012 para la prueba SARS-CoV-2 mediante PCR [46].

b. Laboratorio Lorena Vejarano

Es una institución con 28 años de experiencia, prestadora de servicios de salud de apoyo diagnóstico en toma y procesamiento de muestras para laboratorio clínico e inmunológico; de baja, mediana y alta complejidad; también en pruebas Genéticas y de COVID-19 (PCR, Antígenos y Quimioluminiscencia), contando con un personal idóneo, la tecnología más apropiada y altos estándares de calidad para llevar a cabo la Prestación del servicio humanizado con seguridad, confiabilidad y oportunidad. [47], [48].

2.2.2.2 Recurso Humano

Instituto Nacional de Metrología de Colombia- INM

El INM conforme con los Decretos 4888 de 2011, 2705 de 2012 y 063 de 2021, cuenta con una planta conformada por 145 funcionarios de planta.

La dirección general del INM está a cargo de una abogada, con especialización en Derecho Administrativo y una amplia experiencia de cerca de 19 años en temas como la implementación de mejores prácticas en asuntos de buena gobernanza, defensa jurídica, administración legal y gestión contractual de bienes y servicios. El subdirector de metrología física es ingeniero electrónico con maestría en ingeniería electrónica y de computadores. La subdirectora de SMQB es Ingeniera Química de formación, y tiene una maestría en innovación de negocios, además de varios cursos en emprendimiento y liderazgo. La subdirectora de Servicios Metrológicos Y Relación Con El Ciudadano es administradora pública con especialización en planificación del desarrollo regional.

La SMQB, y en particular el personal relacionado con el desarrollo de MR de origen biológico cuenta con formación en Química, Química farmacéutica, Biología, Microbiología, biotecnología, con posgrados en Bioquímica, Biología molecular, Ciencia y Tecnología de Alimentos, Toxicología, con experiencia en el manejo de técnicas de Biología molecular

(PCR, secuenciación, clonación, desarrollo de proteínas recombinantes) y análisis instrumental (cromatografía líquida y gaseosa), así como en los procesos de producción de MR y análisis de datos. [49].

Instituto Nacional de Salud- INS

El personal de la dirección de redes en salud pública está conformado principalmente por bacteriólogos y microbiólogos con experiencia en diagnóstico microbiológico (identificación bioquímica, inmunológica o genética), y uso de técnicas moleculares como PCR para la confirmación de la especie bacteriana. Adicionalmente, se encuentra personal especializado en temas de secuenciación de genoma completo y análisis de genomas.

Instituto Colombiano Agropecuario ICA

El personal que trabaja en el Laboratorio Nacional de Diagnóstico Veterinario LNDV debe tener experiencia en las siguientes áreas: bacteriología, diagnóstico de rumiantes, diagnóstico aviar, diagnóstico de porcinos, enfermedades vesiculares, biología molecular, diagnóstico de equinos y rabia, patología anatómica, peces y camarones y salmonelosis aviar [50].

El Grupo Laboratorio Nacional de Insumos Agrícolas con el Laboratorio Nacional de Insumos Agrícolas – LANIA, está compuesto por un grupo multidisciplinario de profesionales que desarrollan los siguientes análisis: (i) Bioinsumos: En la cual se realiza el análisis de la composición garantizada de bioinsumos de uso agrícola como agentes biológicos para control de plagas, inoculantes biológicos, extractos vegetales y bioabonos, determina parámetros de calidad como aislamiento del ingrediente activo, pureza microbiológica, contenido de esporas y viabilidad, pH, humedad, entre otros análisis. (ii) Inocuidad microbiológica: En esta área se efectúan análisis microbiológicos en alimentos de origen vegetal frutas y hortalizas frescas mediante el aislamiento de patógenos como *Salmonella* spp. y *E. coli* O157:H7, y verifica contenido de Enterobacterias y *Salmonella* sp en abonos orgánicos. (iii) Fertilizantes: En esta área es donde se ejecutan análisis de fertilizantes, acondicionadores de suelo, orgánicos, inorgánicos y orgánicos minerales aplicando técnicas de espectrofotometría UV VIS, volumétricas, absorción atómica, gravimetría y otras. (iv) Formulaciones de Plaguicidas: Área encargada del análisis de las formulaciones de plaguicidas que se comercializan en el territorio colombiano. (v) Residuos de plaguicidas: Se encarga principalmente de apoyar a la subgerencia de análisis y diagnóstico y de Protección Vegetal en los temas de Inocuidad alimentaria. Realizando análisis de muestras de los planes sectorial y subsectorial de vigilancia de Residuos de plaguicidas en alimentos de origen vegetal en la producción primaria. A su vez, el área

participa en proyectos de cooperación internacional para el establecimiento de límites máximos para el registro de moléculas para uso en cultivo bajo las buenas prácticas de laboratorio (BPL) [51].

ONAC

La estructura organizacional del ONAC fue rediseñada a partir del año 2017, conforme con el diseño aprobado en el entregable 5 del proyecto de Renovación Organizacional para la Confianza y la Calidad –ROCC, el 15 de agosto de 2016. Posteriormente, para su implementación se desarrolló el Proyecto Adecuación Organizacional y del Talento Humano, del cual se generaron ajustes a la estructura inicialmente aprobada por Consejo Directivo; la planta de personal a término indefinido se amplió pasando de 65 a 92 cargos [52].

Director Ejecutivo. Es abogado, con dos maestrías, una en derecho económico y otra en sociología jurídica y candidato a Doctor en sociología, con experiencia docente en temas de protección al consumidor e infraestructura de calidad.

Asesoría jurídica. Está a cargo de una abogada con especialidad en derecho comercial y candidata a maestría en derecho corporativo. El equipo está conformado por 5 profesionales.

Jefatura de relacionamiento. El equipo está conformado por 11 profesionales. El jefe de relacionamiento es Ingeniera industrial con especialidad en gestión de proyectos, con amplia experiencia en infraestructura nacional de la calidad, metrología legal, acreditación, estandarización y optimización de procesos.

Dirección Administrativa y Financiera. Equipo conformado por varias subdivisiones como gestión de suministros y activos, gestión humana, coordinación contable y financiera, coordinación de gestión documental, coordinación de gestión de T.I y coordinación de gestión de competencias cuatro coordinaciones.

Dirección Técnica Internacional. El director es ingeniero mecánico con maestría en ingeniería mecánica. El equipo está compuesto por 4 profesionales. Esta dirección a su vez se compone de tres coordinaciones con varios profesionales a cargo.

Coordinación Sectorial Laboratorios de Calibración y Proveedores de Ensayo de Aptitud. Equipo conformado por 9 profesionales. Los coordinadores sectoriales de laboratorios de calibración son ingenieros electrónicos e industriales con especialidades en informática y automática industrial y en gerencia de proyectos [53].

Coordinación Sectorial Laboratorios de Ensayo, Laboratorios Clínicos y Productores de Materiales de Referencia. Conformado por 10 profesionales. La Coordinadora Sectorial de Laboratorios Ensayos LAB 1 y Clínicos es química con maestría en ciencias agrarias y especialización en estadística aplicada. La Coordinadora Sectorial de Laboratorios de Ensayos - LAB 2 y Productores de Materiales de Referencia - PMR es química con especialidad en estadística aplicada [52].

Coordinación Sectorial de Certificaciones - Sistema de Gestión, Producto y Personas Validación y Verificación GEI. Equipo conformado por 9 profesionales. La Coordinadora Sectorial Organismos de Certificación de Personas - OCP, Organismos de Certificación de Sistemas de Gestión – CSG es ingeniera química con maestría en calidad de gestión integral. El Coordinador Sectorial Organismos de Certificación de Productos, Procesos y Servicios - CPR y Organismos de Validación y Verificación - OVV es ingeniero químico con especialidad en higiene, seguridad y salud en el trabajo y maestría en gerencia de proyectos [52].

Dirección técnica Nacional. El director técnico nacional es ingeniero industrial con especialidad en sistemas gerenciales y especialidad en metrología. Está conformada por dos coordinaciones

Coordinación Sectorial Centros de Diagnóstico Automotor. Equipo conformado por 10 profesionales. Los coordinadores sectoriales con ingenieros industriales, uno con especialización en administración y gerencia de sistemas de la calidad y el otro con maestría en administración.

Coordinación Sectorial Centros de Reconocimiento de Conductores. Equipo de 9 profesionales. El Coordinador Sectorial Centros de Reconocimiento de Conductores es ingeniero industrial con especialidad en gerencia de la calidad.

Coordinación Sectorial de Inspección y Organismos Autorizados de Verificación Metrológica. Equipo de 4 profesionales. El Coordinador sectorial es ingeniera industrial con maestría en estrategia, innovación y competitividad y especialista en salud ocupacional [52].

Carvajal laboratorios I.P.S. S.A.S

Cuenta con 200 empleados directos y genera más de 30 empleos indirectos.

Laboratorio Lorena Vejarano

Es una empresa que cuenta con un rango de empleados entre 501 a 1000 personas y 57 miembros asociados.

2.2.2.3 Infraestructura

Instituto Nacional de Metrología de Colombia- INM

Las instalaciones del INM están en Bogotá, capital de Colombia, donde funcionan la parte administrativa y los laboratorios de cada una de las tres subdirecciones.

En el organigrama, el INM cuenta con cinco áreas principales: 1) Dirección General, 2) Secretaría General, 3) Subdirección de Servicios Metroológicos y Relación con el Ciudadano, 4) Subdirección de Metrología Química y Biología-SMQB, 5) Subdirección de Metrología Física -SMF.

La Subdirección de Metrología Física -SMF, cuenta con 11 laboratorios como el laboratorio de masa, laboratorio de viscosidad, laboratorio de volumen, laboratorio dimensional, laboratorio de presión, laboratorio de tiempo y frecuencia, laboratorio de temperatura y humedad, laboratorio de corriente continua y alterna y laboratorio de flujo de gas [37].

Subdirección de Metrología Química y Biología-SMQB: Cuenta con áreas separadas para la extracción de ácidos nucleicos, preparación de mezclas de reacción (pre-PCR) y medición (PCR), así como áreas para cultivo de microorganismos con riesgo de Bioseguridad 2. Dentro del equipamiento cuenta con plataformas de termociclado de PCR punto final, PCR tiempo real y PCR digital formato gotas, sistema de secuenciación basados en nanoporos de reciente implementación, sistemas de espectrofotometría para cuantificación de ácidos nucleicos, lector de placas, sistemas de incubación en microbiología y refrigeración, congelación y ultracongelación, de tipo transversal.

Instituto Nacional de Salud INS

En general, los laboratorios del INS cuentan con áreas de contención BLS2 para la manipulación de los microorganismos y muestras que se reciben. Dentro de los laboratorios se encuentran áreas separadas para los análisis microbiológicos y los moleculares. Las áreas para la realización de PCR se encuentran separadas en extracción de material genético, preparación de mezclas de reacción y mezcla de PCR. El INS cuenta con varios termocicladores de punto final y en tiempo real en los diferentes laboratorios, así como secuenciadores de genoma completo de última generación (Illumina y Nanopore). Los protocolos de bioseguridad garantizan la pureza del material genético, así como la confiabilidad en los resultados [54].

Instituto Colombiano Agropecuario ICA

La sede principal del ICA está ubicada en Bogotá, en donde se encuentran oficinas y laboratorios.

El LNDV del ICA es el laboratorio de referencia para el diagnóstico veterinario en el país y coordina una red de 28 laboratorios de diagnóstico veterinario a nivel regional que apoyan el diagnóstico en cualquier parte del país. El laboratorio de referencia cuenta con instalaciones que cumplen con los niveles de bioseguridad BSL-2 para recibir muestras a nivel nacional, así como áreas de trabajo separadas para evitar la contaminación de las muestras. Están dotados con los equipos necesarios para cumplir con el diagnóstico de varias enfermedades por varias técnicas incluyendo termocicladores de punto final y de tiempo real. Recientemente el LNDV implemento el primer laboratorio móvil de diagnóstico agropecuario con las medidas de bioseguridad necesarias para evitar la contaminación externa y la división para el procesamiento de la muestra: extracción, preparación de mezclas y preparación de la prueba molecular. Cuenta con los equipos mínimos necesarios para el desarrollo de pruebas diagnóstico de biología molecular como cabinas de bioseguridad tipo 2, termocicladores para PCR en tiempo real, centrifugas, entre otros [50].

El LANIA es el laboratorio de referencia para la red de laboratorios que se encargan de control de calidad para los insumos agrícolas del país y para los residuos de plaguicidas y contaminantes químicos y biológicos, por lo que cuenta con equipos para el desarrollo de estas tareas como de espectrometría de masas, cromatografía de gases, entre otros. El laboratorio está desarrollando varios materiales de referencia para los laboratorios que se encargan de los controles de calidad [51].

Biotrends Laboratorios S A S

En la página web se registran dos sedes físicas en Bogotá y Medellín y números de atención en ciudades como Pereira, Barranquilla, Bucaramanga y Cali. En su portafolio ofrece servicios en aguas residuales y no potables, alimentos y bebidas, pecuarios, aguas potables, cosméticos, empaques, equipos y reactivos [45].

Carvajal laboratorios I.P.S. S.A.S

La empresa privada cuenta con 4 sedes en Tunja, y 10 sedes adicionales ubicadas en los principales municipios de Boyacá. Cuenta con equipos de última generación para el diagnóstico clínico y el laboratorio de bioseguridad nivel 3 BSL3 [46].

Laboratorio Lorena Vejarano

Cuenta con 6 sedes en el departamento del Cauca, Bogotá, Huila, Región Caribe, Yopal, y Valle del Cauca para la atención de los usuarios con horario continuo y el procesamiento de las muestras con altos niveles de eficiencia.

Cada sede se ha diseñado especialmente para la necesidad de cada sitio y lograr de manera cómoda y cumpliendo con la norma la operación de equipos de análisis automatizado [47].

2.2.2.4 Insumos y requerimientos

A continuación, se describen las metodologías para la producción de MR a nivel de ácidos nucleicos.

Instituto Nacional de Metrología de Colombia- INM

El INM cuenta con la capacidad para la producción de MR a nivel de ácidos nucleicos. Su obtención, a partir de procesos como cultivo celular y extracción de ADN/ARN dependen del nivel de bioseguridad requerido, así como consideraciones relacionadas al nivel de riesgo o seguridad al usuario, estado fitosanitario entre otras; donde se recurre al trabajo colaborativo con otras entidades (en el marco de alianzas y convenios interinstitucionales) que cuenten con estas capacidades, como son Instituto Colombiano Agropecuario o Instituto Nacional de Salud, entre otros.

3.1.2.5 Sistemas de gestión

Instituto Nacional de Metrología de Colombia- INM

La producción de un material de referencia certificado involucra un conjunto de actividades, enmarcadas en un plan de producción, que deben seguirse sistemáticamente, con el fin de asegurar que el material cumple con los criterios definidos en el plan y los lineamientos establecidos en la norma ISO 17034:2016 [55].

La Subdirección de Metrología Química y Biología, viene trabajando en el desarrollo de materiales de referencia certificados desde 2014. Para esto, en la actualidad cuenta con un grupo de trabajo especializado en la coordinación de estas actividades, así como un

sistema de gestión de calidad acorde con la ISO 17034, el cual ha sido reconocido y evaluado en el Sistema Interamericano de Metrología SIM [55].

Además de la participación en la institucionalidad en metrología para las Américas, el INM participa en la institucionalidad a nivel mundial en metrología. Mientras la institucionalidad a nivel mundial es la Convención del Metro, del cual hacen parte los países, en términos técnicos el relacionamiento ocurre a nivel del Acuerdo de Reconocimiento Mutuo entre autoridades de metrología científica del Comité Internacional de Pesas y Medidas (CIPM-MRA por su sigla en inglés). Dicho Acuerdo se organiza a nivel de comités consultivos, en los cuales participan expertos en determinadas áreas de cada autoridad en metrología científica, y que son la base para evaluar las competencias, en un esquema entre pares.

Dado que los comités consultivos están organizados por magnitudes, existe uno para cantidad de sustancia. El comité consultivo para la cantidad de sustancia (CCQM, de sus siglas en francés), es el responsable del desarrollo, mejora y documentación de la equivalencia de los patrones nacionales (materiales de referencia y métodos de referencia), en lo que se refiere a mediciones químicas y biológicas. Como parte del CCQM, se encuentran grupos de trabajo enfocados a cubrir diferentes mensurando, los cuales se han organizado en 18 laboratorios, los cuales fueron creados con el propósito de desarrollar capacidades y establecer referentes de medición y prestar servicios como capacitación y asistencia técnica a los laboratorios nacionales con el fin de mejorar sus procesos de medición.

Estos laboratorios se pueden clasificar de la siguiente manera: 1) Laboratorios de Análisis Orgánico, estos laboratorios desarrollan materiales de referencia y métodos de medición que permitan soportar la calidad de las mediciones relacionadas con el análisis de moléculas de tipo orgánico; 2) Laboratorios de análisis electroquímico, se enfocan a todo lo relacionado con mediciones de pH, conductividad electrolítica y coulombimetría⁴, además de técnicas clásicas como titrimetría⁵. El objetivo principal de estos laboratorios es el desarrollo y establecimiento de materiales de referencia y métodos de medición para la determinación de mensurandos relacionados a pH, conductividad electrolítica y algunos elementos; 3) Laboratorios de Bioanálisis, desde estos laboratorios se han venido desarrollando capacidades de medición para la cuantificación de ácidos nucleicos (ADN y ARN) con el objetivo de generar herramientas de aseguramiento metrológico para la determinación de este tipo de mensurandos, a través de técnicas de biología molecular

⁴ **Coulombimetría:** técnica de análisis electroquímico utilizada para determinar la cantidad de electricidad involucrada en una reacción química o en un proceso electroquímico. Se basa en la medición de la cantidad de carga eléctrica (en coulombios) que fluye a través de un sistema durante la reacción [56]–[58].

⁵ **Titrimetría:** técnica de análisis químico cuantitativo que se basa en la medición de la cantidad de reactivos necesarios para reaccionar completamente con una especie química de interés en una muestra. Consiste en la adición controlada y graduada de un reactivo llamado titulante a una muestra para determinar la concentración o cantidad de la especie analizada [59]–[61].

como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sus diferentes formatos: Punto final, tiempo real y digital; para garantizar así la trazabilidad y comparabilidad de las mediciones que se desarrollan en este campo y 4) Laboratorios de Análisis Inorgánico, se desarrollan materiales de referencia y métodos de medición que permitan soportar la calidad de las mediciones relacionados con el análisis de elementos y sus especies [49].

Biotrends Laboratorios S A S

Están acreditados por ONAC en ISO/IEC 17025:2017 y en la ISO 17034:2016. En la ISO 17034:2016 están acreditados para producción de material de referencia para leche en polvo entera, para medir proteína total: 3 g/100 g a 30 g/100 g, usando el Principio de Kjeldahl [62]. En la ISO/IEC 17025:2017 están acreditados como laboratorio de acreditación y ensayo para diferentes técnicas, incluyendo PCR en tiempo real con sondas de hibridación para detección de *Salmonella* spp, STEC (*E. coli* productora de toxina shiga) y *Campylobacter* sp [63]. También están acreditados para calibración de micropipetas [64].

Carvajal laboratorios I.P.S. S.A.S

Es uno de los laboratorios acreditados por ONAC en pruebas de biología molecular con la NTC ISO 15189 para la prueba SARS-CoV-2 mediante PCR. Acreditado para NTC-ISO/IEC 17024. También está certificado en la norma ISO 9001:2015 [48].

Laboratorio Lorena Vejarano

El laboratorio de la sede en Popayán-Cauca, está acreditado bajo la norma ISO 15189:2012 otorgada por ONAC para 23 pruebas inmunológicas, una prueba química y dos pruebas de biología molecular por PCR en tiempo real para: determinación cuantitativa del virus de la inmunodeficiencia humana VIH-1- carga viral y genotipificación del virus de Papiloma humano 14 cepas alto riesgo [47], [48]. Los laboratorios de las sedes principales de la ciudad de Popayán, Santander de Quilichao, Bogotá, Cartagena y Barranquilla cuentan con la certificación Icontec e IQNET 9001 2015 [65].

Organismo Nacional de Acreditación de Colombia (ONAC): Se observa competencia de la institución para la acreditación de acuerdo con la norma ISO/IEC 17011 para las actividades de evaluación de la conformidad realizadas por los proveedores de ensayos de aptitud, productores de materiales de referencia, laboratorios de ensayo y calibración, así como laboratorios clínicos, entre otros [43].

2.2.3 Estudios colaborativos y ensayos de aptitud

2.2.3.1 Organizaciones involucradas

Instituto Nacional de Metrología (INM)

Es el ente rector de la trazabilidad metrológica en Colombia, y tiene como misión *“liderar y respaldar la calidad de las mediciones en Colombia, a través de la prestación de servicios metrológicos, de la investigación, desarrollo tecnológico e innovación, de la gestión del conocimiento y la articulación con las partes interesadas, contribuyendo a la generación de confianza, a la sostenibilidad, al bienestar social, al desarrollo industrial y a la competitividad del país en los mercados globales”*. Entre las funciones generales asignadas al INM mediante el decreto 062 del 2021, están las de "Organizar los ensayos de aptitud de conformidad con los lineamientos institucionales y normas que apliquen". La Subdirección de Servicios Metrológicos y Relación con el Ciudadano organiza y coordina: ensayos de aptitud, estudios colaborativos y comparaciones Inter laboratorios, con el apoyo de las Subdirecciones Metrología Física y Metrología Química y Biología. Estas actividades se realizan bajo los lineamientos de las normas técnicas ISO/IEC 17043 y la ISO 13528 [35].

Instituto Nacional de Salud (INS)

El Instituto Nacional de Salud es una entidad pública del orden nacional perteneciente al sector de ciencia, tecnología e innovación y al sector salud, adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social. De conformidad con lo señalado en el Decreto Ley 4109 de 2011 en su carácter de autoridad científico técnica el Instituto Nacional de Salud tiene como objeto: *(i) el desarrollo y la gestión del conocimiento científico en salud y biomedicina para contribuir a mejorar las condiciones de salud de las personas; (ii) realizar investigación científica básica y aplicada en salud y biomedicina; (iii) la promoción de la investigación científica, la innovación y la formulación de estudios de acuerdo con las prioridades de salud pública de conocimiento del Instituto; (iv) la vigilancia y seguridad sanitaria en los temas de su competencia; la producción de insumos biológicos; y (v) actuar como laboratorio nacional de referencia y coordinador de las redes especiales, en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud y del Sistema de Ciencia, Tecnología e Innovación* [66].

De igual forma, en concordancia con los objetivos definidos en el Decreto 2774 de 2012 y teniendo en cuenta sus funciones propias, el INS ha enfocado su accionar, hacia el logro de los siguientes objetivos:

- Desarrollar y gestionar el conocimiento científico en salud y biomedicina para contribuir a mejorar las condiciones de salud de las personas.

- Realizar investigación científica básica y aplicada en salud y biomedicina.
- Promover la investigación científica, la innovación y la formulación de estudios, de acuerdo con las prioridades de salud pública de conocimiento del Instituto.
- Adelantar la vigilancia y seguridad sanitaria en los temas de su competencia como la producción de insumos biológicos.
- Actuar como Laboratorio Nacional de Referencia y coordinador de las redes especiales, en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud y del Sistema de Ciencia Tecnología e Innovación.
- Implementar las acciones administrativas y misionales en el marco del Modelo Integrado de Planeación y Gestión – MIPG.

Adicionalmente, ofrece diferentes Programas de Evaluación Externa del Desempeño (PEED), que sirven para promover el fortalecimiento técnico de la calidad de los laboratorios participantes brindando una herramienta complementaria a su control de calidad [66].

Instituto Colombiano Agropecuario – ICA

Es un Establecimiento Público del Orden Nacional con personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio independiente, perteneciente al Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología, adscrito al Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural. El Instituto Colombiano Agropecuario, ICA, tiene la jurisdicción en todo el territorio nacional. Su domicilio principal es la ciudad de Bogotá, D.C. y cuenta con 32 seccionales distribuidas una por cada departamento, además de oficinas locales que atienden las necesidades en los diversos municipios del país.

Tiene por objeto *“contribuir al desarrollo sostenido del sector agropecuario, pesquero y acuícola, mediante la prevención, vigilancia y control de los riesgos sanitarios, biológicos y químicos para las especies animales y vegetales, la investigación aplicada y la administración, investigación y ordenamiento de los recursos pesqueros y acuícolas, con el fin de proteger la salud de las personas, los animales y las plantas y asegurar las condiciones del comercio”* [67].

Organismo Nacional de Acreditación de Colombia (ONAC)

En Colombia, ONAC ha acreditado cuatro proveedores de ensayos de aptitud bajo la norma ISO/IEC 17043 “Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para los ensayos de aptitud”, que tienen ya una competencia desarrollada con potencial de ser ampliada para los ensayos de aptitud requeridos en ensayos de biología molecular:

- Sigma Control de Calidad SAS - SIGMA QC SAS.

- Auditoría y Asesoría en Garantía de la Calidad Limitada - ACG LIMITADA.
- Instituto Nacional de Salud – INS
- Ensayos de Aptitud y Metrología de Colombia SAS - PEAMCO SAS.

A continuación, en la tabla 7, se describen los ensayos de aptitud acreditados de cada uno de los proveedores mencionados anteriormente de acuerdo con lo establecido en el certificado de acreditación, a excepción de PEAMCO SAS dado que es una entidad que pertenece al campo de la construcción y sus ensayos de aptitud hacen referencia a materiales eléctricos, mecánicos, físicos, entre otros.

Tabla 7. Descripción de las pruebas de ensayo de cada institución según certificado de acreditación (norma ISO/IEC 17043)

Institución	Familia de Técnicas	Tipo de producto o ítem de ensayo de aptitud	Mesurando o Característica	Método(s) de determinación del valor asignado y su incertidumbre
Laboratorios Clínicos				
SIGMA CONTROL DE CALIDAD SAS SIGLA: SIGMA QC SAS	Química Clínica: Amperometría Electroquímica Absorbancia Reflectancia Electrométrica Fotometría Espectrofotometría	Solución Acuosa (Simula sangre total capilar)	POCT Glucosa (Point of Care Testing)	Valores consensuados por los participantes: Norma ISO/IEC 17043:2010, anexo B.2.1, literal e Norma ISO 13528:2022 numeral 7.7. Incertidumbre: Norma ISO 13528:2022 numeral 7.7.7
	Hematología: Espectrofotometría, Impedancia eléctrica y Citometría de flujo	Sangre total con EDTA	Hematocrito (HCT) Hemoglobina (HGB) Hemoglobina corpuscular media (MCH) Plaquetas (PLT) Concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC) Volumen corpuscular medio (VCM) Distribución eritrocitaria (RDW) Volumen plaquetario (MPV) Leucocitos (WBC) Eritrocitos (RBC)	Valor asignado: Valores consensuados por los participantes: Norma ISO/IEC 17043:2010, anexo B.2.1, literal e Norma ISO 13528:2022 numeral 7.7. Incertidumbre: Norma ISO 13528:2022 numeral 7.7.7
AUDITORÍA Y ASESORÍA EN GARANTÍA DE LA CALIDAD LIMITADA -	Bioquímica clínica: Amperometría / electroquímica	Sangre total sintética	POCT Glucosa (Point of Care Testing)	Valor asignado: valores consensuados por los participantes (norma ISO/IEC 17043:2010, anexo B.2.1, literal e.), (norma ISO 13528:2022, numeral 7.7) Incertidumbre: incertidumbre del valor asignado

Institución	Familia de Técnicas	Tipo de producto o ítem de ensayo de aptitud	Mesurando o Característica	Método(s) de determinación del valor asignado y su incertidumbre
ACG LIMITADA				por consenso (norma ISO 13528:2022, numeral 7.7.7)
	Immunología clínica: Inmunocromatografía	Suero liofilizado	POCT antígeno de superficie al Virus de Hepatitis B (HBsAg) (Point of Care Testing) POCT antígenos y anticuerpos Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Point of Care Testing) POCT anticuerpos Virus de Hepatitis C (HCV) (Point of Care Testing) POCT anticuerpos sífilis (Treponema pallidum) (Point of Care Testing)	Valor asignado: valores de referencia (norma ISO/IEC 17043:2010, anexo B.2.1, literal c) Incertidumbre: no aplica
	Immunología clínica: Inmunocromatografía	Suero liofilizado / orina simulada	POCT Hormona gonadotropina coriónica humana (β hCG - hCG) (Point of Care Testing)	Valor asignado: valores de referencia (norma ISO/IEC 17043:2010, anexo B.2.1, literal c) Incertidumbre: no aplica
Laboratorios de ensayo				
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD - INS	Microbiológicos: Presencia – Ausencia	Agua tratada	Coliformes totales <i>Escherichia coli</i>	Valor Asignado por consenso de los participantes. Norma ISO/IEC 17043:2010, anexo B.2.1, literal e.; ISO 13528:2022, numeral 11.3.1, literal d
	Fisicoquímico: Electrométrica / Potenciométrica	Agua tratada	pH	Valores de referencia ISO 13528:2022, numeral 7.5 Valores de consenso de laboratorios expertos ISO 13528:2022, numeral 7.6 Valores consensuados por los participantes ISO 13528:2022, numeral 7.7
	Fisicoquímico: Electrométrica / Potenciométrica	Agua tratada	Conductividad	
	Fisicoquímico: Colorimetría (comparación, fotometría y espectrofotometría, nefelometría)	Agua tratada	Color	
	Fisicoquímico: Volumétrica	Agua tratada	Alcalinidad total	
	Fisicoquímico: Volumétrica	Agua tratada	Dureza Total	
	Fisicoquímico: Volumétrica	Agua tratada	Dureza cálcica	
	Fisicoquímico: Cromatografía iónica	Agua tratada	Cloruros Sulfatos Nitratos	

Institución	Familia de Técnicas	Tipo de producto o ítem de ensayo de aptitud	Mesurando o Característica	Método(s) de determinación del valor asignado y su incertidumbre
			Fluoruros Fosfatos	
	Fisicoquímico: Espectrometría Absorción atómica	Agua tratada	Hierro Cadmio Cromo Plomo	

SIGMA Control de Calidad SAS-SIGMA QC SAS

Es una empresa enfocada en ser líderes en la importación, comercialización y distribución de Reactivos de diagnóstico In vitro, Control de calidad Interno y externo, Dispositivos médicos, insumos y Consumibles en los laboratorios clínicos y de ensayo que operan en el país. Realizan programas de ensayos de aptitud para las áreas de hematología y química clínica [68] [69].

Auditoría y Asesoría en Garantía de la Calidad Limitada - ACG LIMITADA

ACG Ltda. es una organización de carácter privado y gobierno corporativo familiar que presta servicios de auditoría, asesoría en calidad analítica y en implementación de sistemas de gestión de calidad, capacitación, suministro de reactivos para diagnóstico *in vitro*, consumibles y ensayos de aptitud, enfocados en el mejoramiento de las organizaciones, la satisfacción y superación de las expectativas de nuestros clientes y partes interesadas [70], [71].

2.2.3.2 Recurso Humano

Instituto Nacional de Metrología (INM): El personal que participa en los ensayos colaborativos y ensayos de aptitud pertenece las Subdirecciones de Servicios Metrológicos y Relación con el Ciudadano y Subdirección de Metrología Química y Biología (SMQB). [37], [49].

Instituto Nacional de Salud (INS): El personal que participa en la coordinación y ejecución de los ensayos de aptitud del INS pertenece a las Dirección de Redes en Salud Pública Subdirección de Laboratorio Nacional de Referencia. Por lo general, son equipos interdisciplinarios conformados principalmente por bacteriólogos, biólogos y microbiólogos

capacitados para llevar a cabo el diagnóstico, las investigaciones fundamentales de cada uno de los programas de interés en salud pública que se llevan a cabo en la institución [72].

Instituto Colombiano Agropecuario – ICA: El ICA, a través del Laboratorio Nacional de Diagnóstico Fitosanitario, LNDF reúne un grupo multidisciplinario de profesionales y personal de apoyo, que trabajan bajo la directriz de la norma ISO/IEC 17025, en varios frentes y disciplinas, Fitopatología, Entomología y Biología Molecular [67].

Organismo Nacional de Acreditación de Colombia (ONAC): El personal que participa en la acreditación de los ensayos de aptitud pertenece al grupo de Coordinación Sectorial Laboratorios de Calibración y Proveedores de Ensayo de Aptitud [53].

SIGMA Control de Calidad SAS-SIGMA QC SAS

Se observan dos equipos en la empresa, el equipo de ventas compuesto por 6 personas y el equipo de soporte compuesto por 5 profesionales [68], [73].

Auditoría y Asesoría en Garantía de la Calidad Limitada - ACG LIMITADA

Se observa que cuentan con cuatro perfiles principales: la directora científica, dos coordinadoras de proyecto (una para producto y la otra para servicios) y una desarrolladora de negocios [68] [42].

2.2.3.3 Infraestructura

Instituto Nacional de Metrología (INM): En el organigrama, el INM cuenta con cinco áreas principales: 1) Dirección General, 2) Secretaría General, 3) Servicios Metrológicos y Relación con el Ciudadano, 4) Subdirección de Metrología Química y Biología-SMQB, 5) Subdirección de Metrología Física -SMF. La SMF cuenta a su vez son 11 laboratorios (laboratorio de masa, laboratorio de viscosidad, laboratorio de volumen, laboratorio dimensional, laboratorio de presión, laboratorio de tiempo y frecuencia, laboratorio de temperatura y humedad, laboratorio de corriente continua y alterna y laboratorio de flujo de gas) y la SMQB con 18 laboratorios clasificados en Laboratorios de Análisis Orgánico, Laboratorios de Análisis Electroquímico, Laboratorios de Bioanálisis, Laboratorios de Análisis Orgánico). [37] [49]

Instituto Nacional de Salud (INS): El INS, se divide en cinco direcciones técnicas: Dirección de Investigación en Salud Pública, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Dirección de Producción, Dirección de Redes en Salud Pública y el Observatorio Nacional de Salud. Las direcciones de investigación y redes tienen a su vez los siguientes laboratorios: Entomología, Parasitología, Virología, Micobacterias, Fisiología Molecular, Grupo Genómica de Microorganismos Emergentes, Microbiología, Morfología Celular, Patología, Química y Toxicología, Nutrición, Salud Ambiental y Laboral y Salud Materna y Perinatal [54].

Instituto Colombiano Agropecuario – ICA: El ICA cuenta con La Subgerencia de Análisis y Diagnóstico (SAD) está conformada por las Direcciones Técnicas de Análisis y Diagnóstico Veterinario (DTADV), Análisis y Diagnóstico Agrícola (DTADA) y por el Grupo de Gestión de Calidad Analítica, Buenas Prácticas de Laboratorio y Registro de Laboratorios (GGCA-BPL). La subgerencia cuenta con 54 laboratorios internos en los que se identifica, caracteriza y confirma la presencia de plagas, enfermedades y agentes contaminantes en la producción agropecuaria, verifican la calidad de los insumos agropecuarios que se comercializan en el país y desarrollan y evalúan tratamientos cuarentenarios.

El ensayo de aptitud desarrollado se realizó en conjunto con el Laboratorio Nacional de Diagnóstico Fitosanitario, LNDF que pertenece a esta Subgerencia, el cual presta servicios de análisis y diagnóstico de plagas en cultivos de importancia económica para el país, desarrollan, apropian y estandarizan, continuamente, métodos de análisis y diagnóstico para atender las necesidades del país, las cuales son recibidas mediante solicitudes de identificación y caracterización de los siguientes grupos de organismos: hongos, bacterias, virus y viroides, protozoos e insectos [67].

SIGMA Control de Calidad SAS SIGLA: SIGMA QC SAS

Cuentan con tres divisiones: una correspondiente a Evaluación externa de calidad, donde se encuentra el Programa SIGMA, la división de Control de Calidad Interno y por último la correspondiente a Reactivos de Diagnóstico [69] [46].

Auditoría y Asesoría en Garantía de la Calidad Limitada - ACG LIMITADA

Se observa que se encuentran divididos de acuerdo con los servicios que ofrecen: educación presencial, educación virtual, asesorías, auditorías y programa de ensayo de aptitud (POQTROL) [69] [42].

2.2.3.4 Insumos y requerimientos

Metodología para el desarrollo de Ensayos de aptitud y estudios colaborativos

Tanto el Ensayo de Aptitud (evalúa competencia laboratorios) como el Estudio Colaborativo (apoya validación de métodos, caracterización de MR, y mejoramiento esquemas de medición) hacen uso de comparaciones interlaboratorios, por lo que el flujo de actividades es similar, las directrices en el caso de los EA están definidas en la norma ISO/IEC 17043, de manera general comprenden:

- i) Objetivos y comunicación del EA o EC
- ii) El diseño y la planificación del EA o EC
- iii) la producción y distribución de los IEA (o IEC en el caso de EC)
- iv) la evaluación e informe de resultados

actividades soportadas en un sistema de gestión que define los lineamientos para cada una de estas actividades.

Instituto Nacional de Metrología (INM): En convenio con el INS, el INM ha desarrollado dos EA (2020 y 2022) para la detección del virus SARS-CoV-2, dirigidos a la red de laboratorios de salud pública. El primero empleando un material de prueba grado investigación desarrollado por Instituto Nacional de Patrones y Tecnologías (NIST por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, conformado por dos fragmentos sintéticos de RNA, que cubrían las principales regiones de identificación del virus; el segundo, con RNA genómico del virus, suministrado por INS. En cada caso, a partir del material genético, se prepararon MR (positivos y negativos) con concentraciones en el intervalo 10 – 1000 copias/uL, para ser usados como Ítem de Ensayo de Aptitud (IEA) (siguiendo actividades descritas en 2.2.2.4), se distribuyó a los laboratorios participantes (121 y 118 respectivamente), los laboratorios midieron el material con los diferentes protocolos de PCR tiempo real implementados; a partir de los resultados obtenidos se determinó la competencia para la detección de diferentes genes por métodos basados en PCR para los laboratorios participantes [74]. Para 2024 se tiene contemplado el desarrollo de un EA para la detección de virus respiratorios: SARS-CoV-2 e Influenza A y B por medio de técnicas basadas en detección de ácidos nucleicos (PCR) [75], en convenio con INS.

Por otro lado, siguiendo un esquema similar, en 2023 se desarrolló un EA para la detección de ADN genómico de *Fusarium oxysporum* R4T (un patógeno del banano) por PCR (punto

final, tiempo real y digital), para laboratorios y organismos de protección fitosanitaria, en la región, en convenio con el ICA y con el apoyo de la Comunidad Andina de Naciones.

Instituto Nacional de Salud (INS): El INS cuenta actualmente con 16 EA dentro de los cuales solo uno está relacionado con el área de biología molecular (PEED PCR *Bordetella*), para la detección de la bacteria causante de tosferina, una infección de vías respiratorias altas que es especialmente peligrosa para los niños pequeños. De forma general, cada laboratorio participante inscrito oficialmente al EA que se haya seleccionado, se le asigna una identificación única mediante un número aleatorio una vez realizada la inscripción. Esta identificación permite la interacción con los participantes de manera individual y confidencial. Una vez el participante recibe el paquete, los ítems deben ser analizados en el menor tiempo posible de acuerdo con las instrucciones del EA. Para realizar los análisis se deben seguir los lineamientos que el participante tenga establecidos en cuanto al uso de elementos de protección personal, bioseguridad y disposición de residuos [66].

Es importante que los métodos utilizados por los participantes para el procesamiento de los ítems estén basados en normas nacionales o internacionales, confirmados o validados y que los ítems recibidos se analicen como una muestra de rutina. Es importante y de carácter obligatorio reportar el método empleado en el análisis de cada mensurando o parámetro, el cual debe ser seleccionado de la lista preestablecida que se encuentra en la plataforma online PCC del INS. Posteriormente, una vez los participantes reportan los resultados, el equipo responsable del EA del INS realiza los correspondientes análisis estadísticos con el fin de emitir la calificación o certificado obtenido en el EA a cada participante [76].

Instituto Colombiano Agropecuario – ICA: El Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), el Instituto Nacional de Metrología de Colombia (INM), KeyGene y la Comunidad Andina unieron sus esfuerzos para llevar a cabo el primer ensayo de aptitud destinado a la detección de *Fusarium oxysporum* f. sp. *cubense* Raza 4 Tropical (FocR4T) a partir del ADN genómico. Esta iniciativa fue parte del proyecto “*estandarización regional del diagnóstico de FocR4T*” aprobado en la decisión de 2018 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), que surgió como respuesta a la aparición de esta enfermedad en Colombia en 2019, seguida de informes de su presencia en Perú en 2021 y, más recientemente, en Venezuela 2023 [77].

El FocR4T ha demostrado ser una de las enfermedades más destructivas para los cultivos de banano y plátano, considerada entre las diez enfermedades más importantes en la historia de la agricultura. Además de las pérdidas económicas significativas que ocasiona, su capacidad de dispersión y su capacidad de sobrevivir en el suelo durante más de 30 años dificultan su manejo.

Ante esta situación, la exclusión del patógeno se presenta como la mejor opción para evitar su impacto en la producción de plátano y banano en una región o país. Esto implica

implementar medidas fitosanitarias estrictas para evitar el movimiento del patógeno desde áreas infestadas hacia áreas libres [77].

Este ensayo de aptitud denominado “*detección de Fusarium oxysporum f.sp. cubense Raza 4 Tropical a partir de ADN Genómico 23-INM-EA-01-23-PP-01-2023*”, tiene como objetivo evaluar el desempeño de los laboratorios participantes, para detectar *Fusarium oxysporum f.sp. cubense Raza 4 Tropical* a través de métodos basados en la PCR, con el fin de que se identifiquen posibles oportunidades de mejora en el sistema de medición de los laboratorios [78].

Este ensayo de aptitud fue diseñado para laboratorios de diagnóstico fitosanitario o sanidad vegetal pertenecientes a Organizaciones Nacionales Protección Fitosanitaria – ONPF, institutos de investigación o laboratorios que presten servicios de detección de *Foc R4T* en musáceas por PCR tiempo real y/o punto final. Debido al carácter cuaternario del hongo, este ensayo de aptitud no contempla la etapa de extracción de ácidos nucleicos [78].

2.2.3.5 Sistemas de gestión calidad

Instituto Nacional de Metrología (INM): La Subdirección de Metrología Química y Biología, viene trabajando en el desarrollo de materiales de referencia certificados desde 2013. Para esto, en la actualidad cuenta con un grupo de trabajo especializado en la coordinación de estas actividades, así como un sistema de gestión de calidad acorde con la ISO 17034, el cual ha sido reconocido y evaluado en el Sistema Interamericano de Metrología SIM [55]. Así mismo, la Subdirección de Servicios Metrológicos y Relación con el Ciudadano, quien lidera la realización de ensayos de aptitud, emplea la norma internacional ISO/IEC 17043 para la planeación y ejecución de estos.

Instituto Nacional de Salud (INS): Se trabajan los ensayos de aptitud principalmente bajo la norma ISO/IEC 17043, sin embargo, se observó acreditación solo en un ensayo de aptitud, denominado “Programa Interlaboratorio de Control de Calidad de Agua Potable – PICCAP” [72].

Instituto Colombiano Agropecuario – ICA: El ICA a través del Sistema de Gestión de Laboratorios de Ensayo y de Calibración (SG – LEC) tiene por objeto proporcionar en los laboratorios del ICA servicios confiables y oportunos de ensayo, análisis y diagnóstico para el sector agropecuario y de calibración para los laboratorios internos de la entidad, con personal competente, que implementa las políticas, procedimientos y métodos analíticos y

de calibración establecidos, a partir de buenas prácticas profesionales y con la calidad requerida de sus ensayos. y a través del Laboratorio Nacional de Diagnóstico Fitosanitario, LNDF, trabaja bajo la directriz de la norma ISO/IEC 17025 e ISO/IEC17034 [79].

Organismo Nacional de Acreditación de Colombia (ONAC): Se observa competencia de la institución para la acreditación de acuerdo con la norma ISO/IEC 17011 para las actividades de evaluación de la conformidad realizadas por los proveedores de ensayos de aptitud, productores de materiales de referencia, laboratorios de ensayo y calibración, así como laboratorios clínicos, entre otros [43].

Sigma Control de Calidad SAS - SIGMA QC SAS

Cuentan con acreditación ONAC, vigente a la fecha, para los programas de ensayos de aptitud de las áreas de Hematología y Química Clínica (tabla 4), bajo la norma ISO/IEC 17043:2010 [69], [80]

Auditoría y Asesoría en Garantía de la Calidad Limitada - ACG LIMITADA

Está acreditado por ONAC en ISO/IEC 17043:2010 para las áreas de bioquímica clínica e inmunología clínica (tabla 4) [69], [81].

2.2.4 Desarrollo de métodos de medición en biología molecular desarrollados en los últimos 10 años

En la tabla 8 se lista los materiales de referencia que ha producido el INM primario y secundario y utilizando como método de medición PCR digital y PCR en tiempo real.

Tabla 8. Métodos de medición en biología molecular desarrollados en los últimos 10 años

Nombre	Código del producto	Método de medición	Institución que lo produce	Referencia
Desarrollo de una prueba nacional de competencia	20-INM-EA-17	Amplificación de ácidos nucleicos por Real Time	INM-Colombia	[74]

Nombre	Código del producto	Método de medición	Institución que lo produce	Referencia
para detección de SARS-CoV-2 por PCR en Colombia.		PCR y PCR digital		
Desarrollo de una prueba nacional de competencia para detección de SARS-CoV-2 por PCR en Colombia.	22-INM-EA-04	Amplificación de ácidos nucleicos por Real Time PCR y PCR digital	INM-Colombia	[74]
Material de referencia genómico DNA para detección de <i>Salmonella Enteritidis</i> por reacción en cadena de la polimerasa.	INM-013	Amplificación de ácidos nucleicos (NAT) por Real Time PCR y PCR digital	INM-Colombia	[82]
Material de referencia genómico DNA para detección de <i>E. coli</i> O157:H7 por reacción en cadena de la polimerasa	INM-015	Amplificación de ácidos nucleicos (NAT) por Real Time PCR y PCR digital	INM-Colombia	[83]
Material de referencia genómico ADN para detección de <i>Fusarium oxysporum</i> Raza 4 Tropical - FocR4T por reacción en cadena de la polimerasa	23-INM-EA-01	Amplificación de ácidos nucleicos (NAT) por Real Time PCR y PCR digital	INM-Colombia	
Material de referencia para leche en polvo entera, para medir proteína	Sin dato	Método de Kjeldahl	Biotrends	[62]

Nombre	Código del producto	Método de medición	Institución que lo produce	Referencia
total: 3 g/100 g a 30 g/100 g, usando el Principio de Kjeldahl				
Material de referencia: Suero positivo de referencia para la detección de anticuerpos contra <i>Brucella abortus</i>		Aislamiento bacteriológico, identificación mediante pruebas bioquímicas de <i>Brucella abortus</i> , detección de ADN de <i>Brucella</i> spp. mediante técnica de PCR y caracterización mediante técnicas serológicas (RBT, CELISA, IELISA, FPAT y FCT)	Instituto Colombiano Agropecuario ICA	[44]

2.2.5 Otros: guías o capacitaciones Instituto Nacional de Metrología (INM):

Como resultado de los proyectos de I+D+i que desarrolla el INM, se generan guías especializadas como productos de Apropiación social del conocimiento que permiten transferir métodos y condiciones de medición, así como brindar recomendaciones asociadas a los procesos de medición y de su aseguramiento, las cuales están disponibles en la página del INM (<https://inm.gov.co/web/rcm/guias-de-calibracion/>). Algunas de las guías desarrolladas son [84]:

Guías:

- Guía de Desarrollo de Materiales de Referencia *in-house* para el control de calidad de residuos de plaguicidas en alimentos.
- Validación de métodos en análisis químico cuantitativo.
- Guía de Microbiología de INM.

- Guía para el aseguramiento de la validez de las mediciones mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
- Guía para la estimación de la contribución del muestreo en la incertidumbre de medición.

Cursos Elearning:

- Introducción a la Metrología

Cursos presenciales o remotos:

- Validación Métodos Químicos Cuantitativos
- Calibración Espectrofotómetros UV-Vis
- Incertidumbre de Medición en Análisis Químicos Cuantitativos
- Buenas Prácticas de Medición rutinarias: pH y Conductividad Electrolítica
- Estimación de Incertidumbre de Muestreo
- Estimación de Incertidumbre y Validación de Métodos Cualitativos
- Desarrollo de MR In House para Medición de Propiedades Químicas
- Cursos de Formación Específica (CFE):

Adicionalmente, diseñan e implementan cursos de formación específica en las diversas áreas de la metrología científica e industrial. Dentro del alcance cubren desde temas de metrología básica aplicada, que incluye temáticas asociadas a buenas prácticas de medición en instrumentos específicos, hasta temas de metrología especializada. Esta modalidad de servicio considera capacitaciones en sitio y estadías de capacitación, de acuerdo con las necesidades de los usuarios [85].

Instituto Nacional de Salud (INS): El Grupo Formación de Talento Humano en Salud Pública (GFTHSP), inicia con el programa SEA (Servicio de epidemiología aplicada, denominación internacional) en 1992 como respuesta a las necesidades de formación en epidemiología de campo de los profesionales de la salud en Colombia, se basa en el modelo creado por el Servicio de Inteligencia Epidémica de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos [86].

En 1998 Colombia entró a formar parte de los Field Epidemiology Training Programs (FETP) de la Red de Programas de Entrenamiento en Epidemiología e Intervenciones en Salud Pública (TEPHINET), desde su creación, el FETP Programa SEA ha entrenado numerosos profesionales de la salud en métodos básicos e intermedios en epidemiología aplicada y ha sido certificada su participación en el Programa como epidemiólogos de campo [86].

Adicionalmente, tiene un aula virtual, donde se ofrecen los siguientes cursos [87].

- Curso virtual: Escritura científica
- Curso virtual: Ética en salud pública y epidemiología
- Curso virtual de formación en *Candida auris*
- Curso Vigilancia en Salud Pública de Maternidad segura: Mortalidad Perinatal y Neonatal Tardía
- Curso Vigilancia en Salud Pública de Maternidad segura - Modulo: Mortalidad Materna
- Curso Vigilancia en Salud Pública de Maternidad segura - Modulo: Defectos Congénitos
- Curso Vigilancia en Salud Pública de Maternidad segura - Modulo: Morbilidad Materna Extrema
- Curso caja de herramientas Gestión del Riesgo en Salud Pública
- Curso Virtual de la vigilancia epidemiológica de las Intoxicaciones agudas por sustancias químicas
- Curso Virtual de vigilancia del riesgo ambiental a la exposición por mercurio y sus efectos en salud
- Curso de conceptos básicos de la estrategia de eliminación de la malaria – Módulos 1 al 5
- Curso Básico: serpientes de importancia médica, venenos y manejo prehospitalario del Accidente Ofídico

Organismo Nacional de Acreditación de Colombia (ONAC): Se presenta a continuación la información disponible en la página web y generados por ONAC [88].

Guías:

- Guía para la selección y uso de ensayos de aptitud (en conjunto con INM).
- Guía práctica para los reguladores sobre el uso de la evaluación de la conformidad acreditada.
- Guía de implementación de los principios en entidades de ensayo.
- Buenas Prácticas de Laboratorio de la OCDE.
- Brochures:
- Productores de Materiales de Referencia ISO 17034.
- Cursos:
- La evaluación de la conformidad evolucionando.
- La nueva era de la conformidad.

Instituto Colombiano Agropecuario - ICA: A continuación, se describe la documentación y la oferta de cursos disponible en la página web [89]:

Guías:

- Guía para la entrega de material de referencia en el laboratorio nacional de insumos agrícolas para el registro de productos bioinsumos

Cursos:

- Buenas Prácticas Agrícolas (BPA)
- Buenas Prácticas Ganaderas (BPG)

Documentos:

- Resolución 3585 de 2008: Por la cual se establece el sistema de inspección, evaluación y certificación oficial de la producción primaria de leche, de conformidad con lo dispuesto en el Capítulo II del título I del Decreto 616 de 2006.
- Resolución 20009 de 2016: "Por medio de la cual se establecen los requisitos para la Certificación en Buenas Prácticas Agrícolas en producción primaria de vegetales y otras especies para consumos humano".
- Resolución ICA 3650 de 2014: establece los requisitos para el registro como productor de material genético aviar y expedición de licencias de venta.

2.3 Análisis de las capacidades de diagnóstico y de producción de insumos de biología molecular a través de dos encuestas nacionales.

Con el fin de realizar el análisis de las capacidades a nivel de diagnóstico en el área de biología molecular y de la producción de insumos de esta misma área, se llevaron a cabo dos encuestas dirigidas a diferentes poblaciones:

- La primera se denominó encuesta de clientes y estuvo dirigida a los laboratorios clínicos, veterinarios, ambientales y de salud pública en Colombia.
- La segunda, se denominó encuesta de proveedores y estuvo dirigida a instituciones académicas, empresas, *startups*, centros de investigación y centros de desarrollo tecnológico en Colombia.

2.3.1 Metodología encuesta de proveedores y clientes

Se seleccionó como población denominada proveedores a los laboratorios de instituciones académicas, empresas, *startups*, centros de investigación y centros de desarrollo

tecnológico en Colombia tanto públicos como privados, que tuvieran descritas entre sus actividades misionales, realizar diagnóstico mediante técnicas moleculares y capacidad de producir materia prima para el desarrollo de material biológico de referencia.

Una vez definidos los laboratorios participantes se invitó a diligenciar la encuesta mediante un correo electrónico enviado por el INM, entidad encargada de proporcionar dichos materiales de referencia a los laboratorios, para el control de pruebas moleculares, en donde se explicaba detalladamente el objetivo de la encuesta, las condiciones de participación, el uso final de los datos y el almacenamiento de estos.

La encuesta estuvo conformada por seis apartes: 1) generalidades de la entidad, 2) infraestructura, equipos y reactivos, 3) servicios de biobancos, 4) servicio de producción y distribución de insumos de biología molecular, 5) sistemas de gestión de la calidad y 6) personal (Anexo 2. Encuesta nacional de proveedores). Cada aparte tenía un grupo de preguntas que permitieron elaborar un diagnóstico sobre las capacidades del país en términos de producción de material biológico de referencia, posibilidad de hacer estudios colaborativos, así como hacer parte de ensayos de aptitud.

Para la selección de la población denominada clientes, se contó con la colaboración del Colegio Nacional de Bacteriología - CNB, quienes aceptaron la propuesta de enviar a los laboratorios clínicos, ambientales, veterinarios y de salud pública en Colombia que ellos tienen registrados en su base de datos, la invitación a participar de la encuesta nacional de capacidades diagnósticas en el área de biología molecular.

La encuesta de clientes estuvo conformada por cuatro apartes: 1) generalidades de la entidad, 2) infraestructura, equipos y reactivos, 3) sistemas de gestión de la calidad y 4) personal (Anexo 3. Encuesta nacional de clientes). Cada aparte tenía un grupo de preguntas que permitieron elaborar un diagnóstico sobre las capacidades del país en términos de diagnóstico y manejo de material biológico de referencia, posibilidad de hacer estudios colaborativos, así como hacer parte de ensayos de aptitud.

Con el fin de probar la utilidad de cada encuesta, refinar los aspectos técnicos y mejorar y corregir los aspectos relacionados con lenguaje, se llevó a cabo una prueba piloto para cada una de los cuestionarios en las que participaron para proveedores: dos laboratorios privados de centros de investigación, dos de diagnóstico y dos de instituciones académicas y para la encuesta de clientes: el laboratorio de una empresa, dos laboratorios de instituciones públicas y dos laboratorios de instituciones privadas. Con la prueba piloto se ajustaron algunos distractores según las sugerencias de los evaluadores y una vez listos se volvió a enviar para la aprobación final.

En el desarrollo del cuestionario usado para esta encuesta se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

1. Fácil comprensión: Se utilizó un nivel de comprensión ajustado para el público al que iba a ser dirigida la encuesta
2. Evitar la ambigüedad: Se evitó en la mayoría de los casos el uso de palabras que pudieran tener diferentes significados o aquellas con poca precisión al momento de su interpretación
3. Adecuada redacción: Se buscó disminuir aspectos que generaran confusión como dobles negaciones, redacción confusa o palabras con doble significado.
4. Amplio rango de respuestas: En la mayoría de las preguntas se tenían respuestas con amplio rango según lo requerido
5. Explicación de cómo diligenciar la encuesta: Se proporcionó un documento guía en el cual se explicaban los pasos para el diligenciamiento y envío de los cuestionarios.

Una vez convocados los laboratorios participantes, se dio un plazo de tres semanas para el diligenciamiento y envío de los cuestionarios, con recordaciones semanales que permitió que durante este tiempo se resolvieran dudas puntuales de algunos encuestados que fueron enviadas por correo al grupo responsable del estudio.

2.3.2 Resultados encuesta de proveedores

A continuación, se muestran los resultados de la encuesta, aplicada a un grupo de laboratorios de instituciones académicas, centros de investigación y empresas, la cual estuvo conformada por 35 preguntas distribuidas en seis ítems 1) generalidades de la entidad, 2) infraestructura, equipos y reactivos, 3) servicios de biobancos, 4) servicio de producción y distribución de insumos de biología molecular, 5) sistemas de gestión de la calidad y 6) personal.

Participaron un total de 22 instituciones a la invitación realizada por el INM para el diligenciamiento de la *“Encuesta sobre capacidades de producción de insumos de biología molecular en instituciones académicas, empresas, startups, centros de investigación y centros de desarrollo tecnológico en Colombia”*. Finalmente, el diligenciamiento completo de la encuesta se realizó por parte de 18 instituciones que contaban con biobancos, pregunta esencial para el desarrollo de material de referencia objeto de este estudio.

La descripción de la información obtenida en la encuesta fue agrupada de acuerdo con las cinco categorías establecidas previamente.

Generalidades de las organizaciones

Entre las instituciones participantes el 68,2% (15/22) fueron instituciones públicas, el 22,7% (5/22) empresas privadas y el 9.1% (2/22) centros de investigación de carácter público-privado (mixto). Por región geográfica las instituciones participantes se encuentran distribuidas así: Región Pacífica 9% (2/22), Región Andina 77,3% (17/22) y Región Caribe 13,6% (3/22) (Figura 3). En cuanto a las preguntas relacionadas con el INM, el 90% (20/22) afirman conocer el INM, pero de estas el 40% (8/20) no conocen los servicios que presta allí.

Figura 3. Mapa de instituciones académicas, centros de investigación y empresas con diferentes capacidades de producción de insumos de biología molecular en Colombia

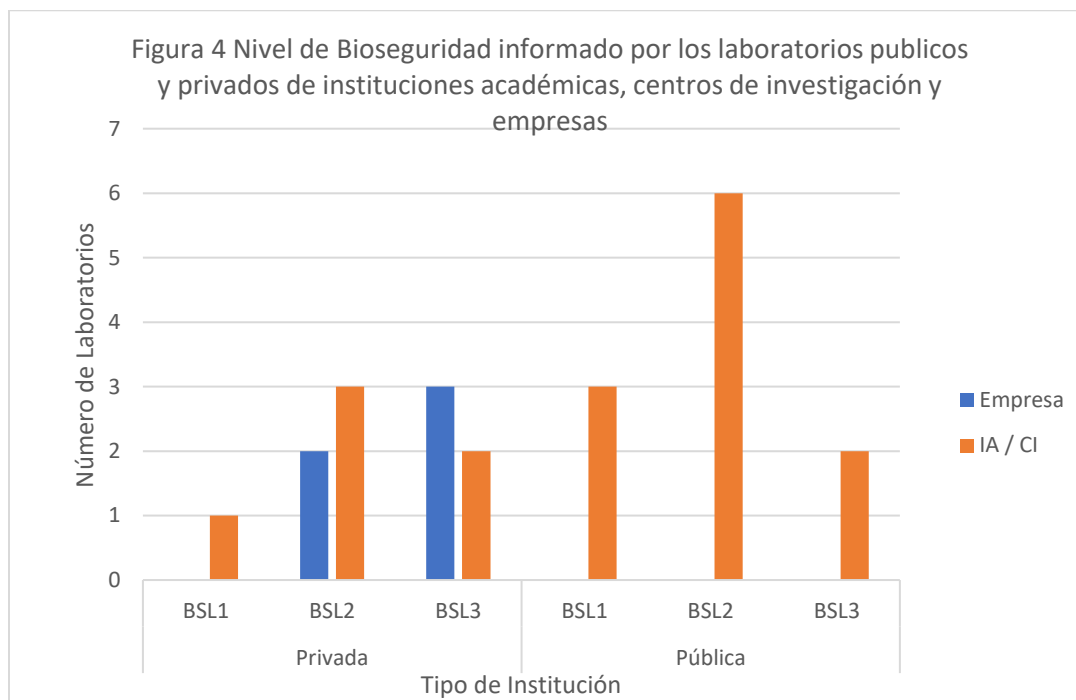


Fuente: elaboración propia.

Infraestructura, equipos y reactivos

Para una mejor comprensión de la distribución de las variables de la encuesta y la utilidad de esta, fue necesario agrupar la variable “Tipo de institución” en dos: 1) Institución académica (IA) y centro de investigación (CI) y 2) empresa. En el Anexo 4. Ficha técnica de resultados de la encuesta de proveedores, se describen con mayor detalle los resultados de cada una, sin embargo, se resaltan algunos de ellos que cobran una mayor relevancia para los objetivos de este estudio.

En este grupo de instituciones el 31,8% (7/22) tienen laboratorios de nivel BSL3⁶, cuatro en IA/CI y tres en empresa, el 50% (11/22) tienen laboratorio de nivel BSL2, nueve en IA/CI y dos en empresas y el 18,2% (4/22) tiene laboratorio BSL1, todos en IA/CI (Figura 4).



⁶ **BSL1:** Laboratorio de bioseguridad básico nivel 1, de enseñanza básica e investigación, no se requiere equipo de seguridad, trabajo en mesa de laboratorio al descubierto. **BSL2:** Laboratorio de bioseguridad básico nivel 2, servicios de atención primaria, diagnóstico e investigación. Prácticas de laboratorio con técnicas microbiológicas apropiadas, ropa protectora y señal de riesgo biológico. Trabajo en mesa al descubierto y cabina de bioseguridad biológica para posibles aerosoles. **BSL3:** Laboratorio de bioseguridad contención nivel 3, diagnóstico especial e investigación. Prácticas de laboratorio de nivel 2 más ropa especial, acceso controlado y flujo direccional del aire. Cabina de bioseguridad además de otros medios de contención primaria para todas las actividades. **BSL4:** Laboratorio de bioseguridad contención máxima 4, unidades de patógenos peligrosos. Prácticas de nivel 3 más cámara de entrada con cierre hermético, salida con ducha y eliminación especial de residuos. Cámara de bioseguridad de clase 3 o trajes presurizados junto con cabina de bioseguridad de clase 2, autoclave de doble puerta (a través de la pared) y aire filtrado [90].

El total de los encuestados indicaron tener áreas separadas para biología molecular pero no todos tienen áreas separadas para preparación de mezclas 13,6% (3/22), principalmente porque no lo consideran necesario, no lo exige la norma y es muy costoso. En cuanto al uso de equipos especiales y fundamentales en los procesos que se llevan a cabo en el área de extracción de ácidos nucleicos están las cabinas de bioseguridad (clase II y clase II), el 88.2% (15/17) de los laboratorios de IA/CI poseen cabinas en el área de extracción y el 80% (4/5) de los laboratorios de empresas.

En cuanto a las técnicas usadas para el proceso de extracción de ácidos nucleicos el 50% de los encuestados utilizan ambas técnicas manuales y automatizadas. En cuanto al tipo de PCR que se usa en el laboratorio el 70,6% (12/17) en las IA/CI utilizan PCR convencional y PCR en tiempo real y en los laboratorios de empresa el 80% (4/5) PCR en tiempo real. La gran mayoría de las instituciones participantes cuentan con planes de calibración y mantenimiento anuales o semestrales 95,4% (21/22).

De acuerdo con la información obtenida para este ítem, Colombia cuenta con un gran número de laboratorios con condiciones de infraestructura y equipos adecuados para el manejo de microorganismos de riesgo biológico que puedan ser usados para el desarrollo de materia prima y material biológico de referencia. Esta infraestructura fue potencializada durante la pandemia, muchos de estos laboratorios cuentan con técnicas manuales y automatizadas, procesos estandarizados e hicieron parte activa en la validación de pruebas de PCR tanto *in house* como comerciales. Contar con siete laboratorios de nivel de bioseguridad 3 (BSL3) en diferentes departamentos del país que cumplen con las normas establecidas en el manual de bioseguridad de la OMS [90], permite una rápida respuesta ante una eventual emergencia sanitaria ya que de manera oportuna se podrían articular con el INM para la producción de materia prima e insumos de material de referencia que garanticen adecuados procesos de diagnóstico.

Servicios de biobancos

En Colombia la Ley 2287 de 2023 crea el Sistema Nacional de Biobancos y regula el funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y tecnológica, para la obtención, utilización, procesamiento, almacenamiento, transporte y cesión de muestras biológicas humanas, sus derivados y muestras relacionadas con la salud humana, así como su información clínica y biológica asociada, con sujeción a la dignidad e identidad humana, diversidad étnica y cultural del país y los derechos fundamentales de las personas. [91]

En términos generales según esta ley un biobanco debe garantizar que las condiciones de almacenamiento y procesamiento de muestras biológicas o sus derivados, se realicen bajo normas técnicas de calidad y seguridad, a fin de evitar cualquier situación que pueda afectar negativamente la integridad o funcionalidad de las muestras. Todos los procedimientos

deben estar estandarizados y registrados en los manuales de procedimientos de acuerdo al manual de Buenas Prácticas de Biobancos.

Por lo anteriormente expuesto y en relación con el tema objeto de esta consultoría, el abordaje de la información sobre el área de biobancos es esencial para el desarrollo del material de referencia. En la encuesta el 82% (18/22) de los laboratorios indican tener área destinada para el biobanco, 76,4% (13/17) en IA/CI y el 100% (5/5) de los laboratorios de empresa. Los motivos por los cuales algunos laboratorios indican no tener estas áreas son: “No se tiene conocimiento de su necesidad”, “no se cuenta con el espacio disponible” y “no se considera necesario”. Así mismo el 77,2% (17/22) de los laboratorios tienen áreas destinadas para cultivo celular 82,3% (14/17) en IA/CI y el 60% (3/5) en empresas. Con la información obtenida se puede identificar que existe una buena capacidad de almacenamiento y procesamiento de muestras biológicas en áreas destinadas para biobancos entre el grupo de encuestados, lo que permitiría un oportuno acceso a materia prima que haya sido previamente almacenada y conservada bajo los requisitos definidos en los manuales de Buenas Prácticas de Biobancos.

Otro aspecto relacionado con biobancos a tener en cuenta son los métodos de conservación de las cepas, el 50% de los laboratorios usan Glicerol a -80°C para conservar los microorganismos y en general gran variedad de microorganismos y células son conservados en estos biobancos. En cuanto al origen de las cepas, estas provienen de diversos orígenes y se utiliza principalmente para su confirmación técnicas convencionales, PCR y secuenciación, que son las comúnmente usadas para este fin

De acuerdo con lo contemplado en la Ley de Biobancos, conocer las capacidades con las que cuenta actualmente el país en el tema de biobancos, es de vital importancia para direccionar esfuerzos en crear redes de laboratorios que se especialicen en el almacenamiento, mantenimiento y conservación de material biológico de diversos orígenes, que pueda utilizarse como materia prima para la elaboración de material de referencia. Estos biobancos deben contar con los requisitos mínimos para su organización y operación definidos por el Ministerio de Salud y Protección Social, el Ministerio de Ciencia y Tecnología y el INS, contemplados en el Manual de Buenas Prácticas de Biobancos.

Nota: Como la respuesta positiva a la pregunta relacionada con el área de biobancos es esencial para continuar con la encuesta, de aquí en adelante el número de laboratorios que se mantiene es de 18: 13 laboratorios de IA/CI y 5 laboratorios de empresas.

Servicio de producción y distribución de insumos de biología molecular

En este grupo de preguntas se indaga sobre las capacidades de investigación, desarrollo y producción de insumos de biología molecular, relacionado con material biológico para ácidos nucleicos y kits diagnósticos.

El 77.7% (14/18) de estos laboratorios afirman tener grupos de investigación con experiencia en el desarrollo de este tipo de material, lo que indica que dichas metodologías no son ajenas a la mayoría de las instituciones participantes y existe un gran potencial en el país para el crecimiento en esta área en particular. En cuanto a si han desarrollado material biológico para análisis de ácidos nucleicos (controles de calidad) el 44.4% (8/18) afirman haber desarrollado alguna vez este tipo de material principalmente relacionado con investigaciones en enzimas heterólogas para detección de ácidos nucleicos, producción de Taq polimerasa, caracterizaciones genómicas en enfermedades infecciosas, controles positivos, kits para detección de enfermedades infecciosas y material de referencia ADN de *E. coli*.

Específicamente el 50% (9/18) de las instituciones afirman haber desarrollado productos relacionados con *kits de diagnóstico*, en enfermedades infecciosas se desarrollaron pruebas de ELISA *in house* para SARS-CoV-2 y PCR simples y múltiples para arbovirus (dengue, Chikungunya y zika) y para SARS-CoV-2, se han desarrollado controles plasmídicos para pruebas moleculares, pruebas de inmunodiagnóstico para infecciones fúngicas entre otros y marcadores de interés en farmacogenómica.

En resumen, para este ítem se listan las instituciones y las capacidades con las que cuentan para poder articular investigaciones relacionadas con distribución de material biológico para ácidos nucleicos, kits diagnósticos e insumos de biología molecular (los comentarios de las instituciones se transcribieron textualmente de las encuestas) (Tabla 9).

Tabla 9. Capacidades de las instituciones participantes para articular investigaciones relacionadas con distribución de material biológico para ácidos nucleicos, kits diagnósticos, insumos de biología molecular.

Institución	Capacidades con que cuentan las instituciones
Universidad ICESI	BSL2, 1 BSL3 (No certificado), equipos e infraestructura para producir proteínas recombinantes hasta escala piloto (planta piloto) pero sin condiciones para farma (pero interesados en generar estas capacidades). Si nos interesa generar estas capacidades. Cultivo celular, micropropagación y cultivo in vitro, esto para generar cultivos a partir de células madre de plantas en el área cosmético.

Institución	Capacidades con que cuentan las instituciones
Unidad de Investigación Molecular - UNIMOL	Cuenta con un buen equipo humano y material.
Biotrends Laboratorios SAS	Personal, equipos.
Laboratorio de Biología Molecular y Biotecnología - Universidad Tecnológica de Pereira	Purificación de proteínas, secuenciación de material genético y PCR.
Fundación Banco Nacional de Sangre Hemolife - Laboratorio de Biocontención	Personal, infraestructura, seguimiento metrológico.
Laboratorio de Diagnóstico de Agentes Biológicos	Producción de proteínas recombinantes en <i>E. coli</i> .
Laboratorio Genómico One Health - Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín	Disponen de áreas completamente estériles y limpias, además de equipos para producir controles o kits de detección.
Instituto Nacional de Salud - INS	Equipos de PCR convencional, tiempo real, analizador de partículas (para NTA), Secuenciadores (Illumina, MGI (transcriptomas mamíferos, bacterias y virus), Nanopore, Microscopio con focal laser, Citómetro de flujo con sorting, Luminex 200, talento humano experto en biología molecular, genómica, cultivos celulares.
Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá - Laboratorio de Micobacterias	Se está construyendo un laboratorio BSL-3. cuando se termine podría participar
Universidad Cooperativa de Colombia sede Santa Marta	Biología molecular: diseño in silico, clonación, subclonación, transcripción in vitro.
Carvajal Laboratorio	Laboratorio BSL3 que cuenta con equipos exclusivos para el uso de investigación.
Corporación para Investigaciones Biológicas - CIB	Cuenta con capacidades en términos de Infraestructura: Laboratorios BSL2 y BSL3, Bioterio, laboratorio de cultivos celulares, áreas separadas para diagnóstico molecular (extracción, pre PCR, PCR y electroforesis), etc.
Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Química, Laboratorio de Enzimas	A nivel de ADN con estandarización de cultivos y aislamiento de ADN

Institución	Capacidades con que cuentan las instituciones
Laboratorio Quinolab de Don Pollo S.A.S	Equipos, personal, insumos, recursos financieros.
Universidad Nacional de Colombia	Podría disponer de capacidades para fabricar muchos de los insumos, sin embargo, las iniciativas que se han planteado se han truncado por los aspectos normativos actuales.

El tipo de materiales de control que se usa en las pruebas de diagnóstico molecular para enfermedades infecciosas de acuerdo con la especialidad de cada institución se lista en la tabla 10. Los comentarios de las instituciones se transcribieron textualmente de las encuestas.

Tabla 10. Tipo de materiales de control que usa en las pruebas de diagnóstico molecular para enfermedades infecciosas

Institución	Capacidades con que cuentan las instituciones
Universidad ICESI	Cepas de referencias secuenciadas y caracterizadas. ADN sintético.
Unidad de Investigación Molecular - UNIMOL	Estándares positivos que traen los kit o cultivo viral como semilla
Biotrends Laboratorios SAS	Cepas de referencia, controles positivos y negativos.
Laboratorio de Biología Molecular y Biotecnología - Universidad Tecnológica de Pereira	Plásmidos
Fundación Banco Nacional de Sangre Hemolife - Laboratorio de Biocontención	Desarrollo de test in house, materiales virales
Laboratorio de Diagnóstico de Agentes Biológicos	Controles externos con el CAP (College of American Pathogists): Para SARS-CoV2 y Zika. International Leptospirosis Society: MAT Leptospira. Instituto Nacional de Salud: Inmunofluorescencia Virus Rabia. Laboratorio Departamental de Salud del Valle: Hemoparásitos.
Laboratorio Genómico One Health - Universidad	Plásmidos y aislamientos de cepas caracterizadas

Institución	Capacidades con que cuentan las instituciones
Nacional de Colombia, sede Medellín	
Instituto Nacional de Salud - INS	Controles de RNA sintéticos para detección de arbovirus y virus respiratorios por RT-qPCR
Universidad Nacional de Colombia - Laboratorio de Micobacterias	El INS establece lineamientos de calidad y envía paneles para procesar
Universidad Cooperativa de Colombia sede Santa Marta	Cepas de referencia propagadas en laboratorio, controles positivos de estuches comerciales
Carvajal Laboratorio	Certificación del College of American Pathologists - CAP, Analytical Profile Index - API, Programa de Ensayos de Aptitud de Micobacterias - PREAM
Corporación para Investigaciones Biológicas - CIB	Plásmido control para PCR de <i>Pneumocystis jirovecii</i> , DNA obtenido a partir de cultivo axénico, muestras clínicas con diagnóstico confirmado previamente.
Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Química, Laboratorio de Enzimas	Controles positivos y negativos
Laboratorio Quinolab de Don Pollo S.A.S	Controles positivos y negativos
Universidad Industrial de Santander	Controles internos y externos
Universidad Nacional de Colombia	Principalmente se usan fragmentos sintéticos de ácidos nucleicos (DNA o RNA)

Sistemas de gestión de la calidad

Las respuestas a las preguntas relacionadas con la gestión de la calidad proporcionan un panorama general sobre el actuar de estas instituciones frente a los requerimientos mínimos asociados a las herramientas de aseguramiento de la calidad como uso material de referencia, ensayos de aptitud, normas internacionales de calidad.

El uso de material de control en las pruebas de diagnóstico molecular es un requisito para quienes trabajan en esta área, ya que proporcionan la confianza en los procesos y la seguridad en las mediciones tanto en el área de diagnóstico como en el área de investigación. Para esta pregunta en particular el total de los laboratorios de IA/CI y empresas cuentan con material de control de calidad para sus procedimientos. En el 59% (10/17) de los laboratorios se han desarrollado controles biológicos propios de acuerdo con

el área de especialidad de cada uno de ellos. En cuanto a material de referencia específico para pruebas moleculares de enfermedades infecciosas el 61% (8/13) de los laboratorios de IA/CI y el 60% (3/5) de los laboratorios de empresa afirman usarlos, sin embargo, algunos motivos del no uso de material de referencia están asociados a: costo, 28,5% (2/7) disponibilidad 14,2 (1/7) y a no considerarlo necesario 28,5 (2/7).

En relación con la participación en EA, el 50% de las instituciones respondieron afirmativamente a su uso y el grupo restante no consideró usarlo, principalmente porque no se exige a nivel normativo, no lo consideran necesario, no se tienen programas Inter laboratorios disponibles y son costosos.

El 76% (13/17) de los laboratorios afirmó tener un programa de aseguramiento de la validez de los resultados (más allá del uso de materiales de control, materiales de referencia o participación en ensayos de aptitud), como por ejemplo protocolos *in house* o guías en biología molecular etc. Así mismo el 65% (11/17) de los laboratorios afirmaron trabajar bajo algún sistema de gestión de la calidad internacional (Tabla 11).

Tabla 11: Uso de sistemas de gestión de calidad en las instituciones encuestadas.

Institución	Sistemas de gestión de calidad
Unidad de Investigación Molecular - UNIMOL	ISO/IEC 17025 – Habilitación INS
Biotrends Laboratorios SAS	ISO/IEC 17025, Autorización ICA y acreditación IDEAM
Laboratorio de Diagnóstico de Agentes Biológicos	ISO 9001
Laboratorio Genómico One Health - Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín	ISO/IEC 17025, ISO 15189, ISO9001, Buenas prácticas de laboratorio de OMS y buenas prácticas de investigación
Instituto Nacional de Salud - INS	ISO 9001
Carvajal Laboratorio	ISO/IEC 17025, ISO 15189 e ISO 9001
Corporación para Investigaciones Biológicas - CIB	ISO 9001, en trámite autorización ICA
BIOQUILAB S.A.S	ISO/IEC 17025, ISO 9001
Laboratorio Quinolab de Don Pollo S.A.S	ISO/IEC 17025 e ISO 9001
Universidad Nacional de Colombia	ISO/IEC 17025 y Buenas prácticas de investigación
Centro de Investigaciones en Microbiología y Biotecnología – Universidad del Rosario	ISO/IEC 17025

En cuanto a la acreditación de ensayo en los laboratorios, solo tres ensayos (salmonella, listeria y SARS-CoV-2) fueron reportados por las instituciones participantes en este caso todas procedentes de empresas, sin embargo, no se informó que organismo nacional o internacional había realizado dicha acreditación.

Aunque las cifras asociadas a las preguntas de sistemas de gestión de la calidad son aceptables es importante resaltar que se tiene un alto porcentaje de laboratorios que elaboran sus propios controles de calidad y en lo relacionado a material de referencia específico para biología molecular algunos encuestados refirieron no usarlos porque no se encuentran disponibles. En general los laboratorios cuentan con sistemas de gestión de la calidad que aseguran un desempeño adecuado de sus pruebas y sus procesos.

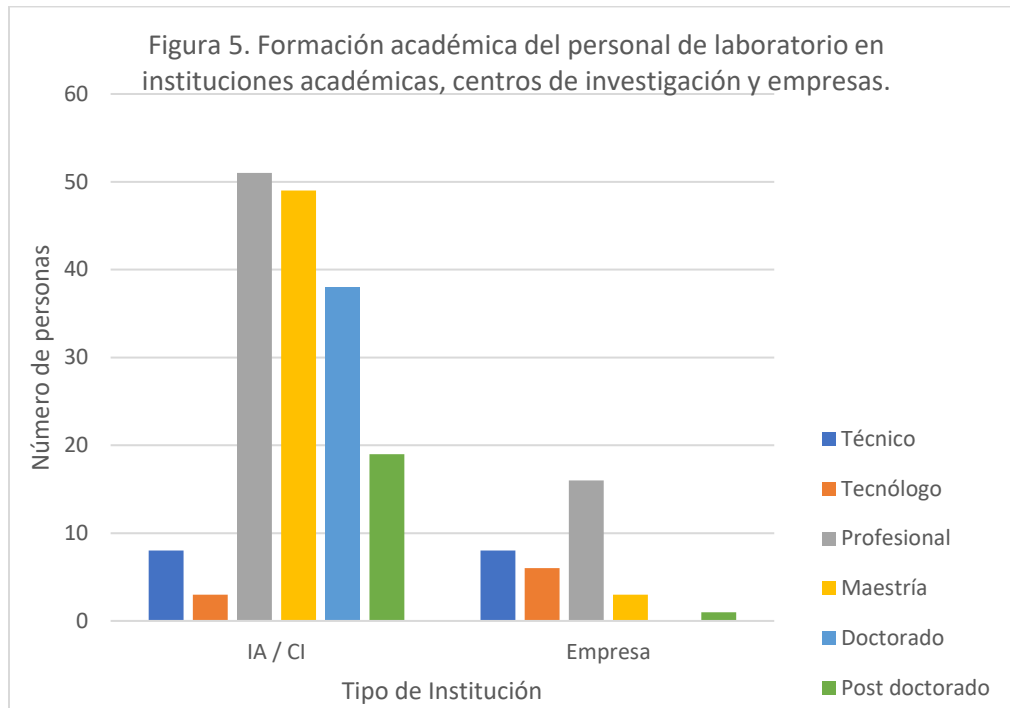
En relación con las restricciones reportadas en el uso de MR y en la participación en EA, como herramientas de aseguramiento, se abre otra oportunidad asociada a la generación de los procesos de transferencia (guías, talleres, documentos de trabajo) que permita armonizar y establecer las alternativas de aseguramiento, especialmente en el caso de baja disponibilidad de MR o EA (ej, para patógenos de interés nacional), para dar respuesta a los diferentes requisitos nacionales o internacionales, así como el de garantizar una respuesta rápida y confiable frente a una eventual emergencia sanitaria (pandemia, endemia, etc).

De acuerdo con lo informado por las instituciones participantes, se evidencia bajo nivel de contratación de servicios prestados a otras instituciones, solo dos laboratorios (uno de cada categoría) indicaron tener contratos o convenios vigentes con la industria farmacéutica o academia. Esto evidencia una fuente de oportunidad de relacionamiento con empresas de otros sectores para hacer alianzas publico privadas que fortalezcan la capacidad del país en la elaboración y comercialización de insumos de biología molecular que puedan proveer estos laboratorios. Esto es posible si se tiene el inventario de las instituciones y sus capacidades para que desde el Ministerio de Industria y Comercio y el Ministerio de Ciencia y Tecnología apoyen proyectos que impulsen el desarrollo tecnológico de estos productos.

Personal

El talento humano para el adecuado desempeño en los laboratorios de biología molecular debe ser altamente capacitado. Tanto la parte práctica como el análisis de los datos requieren alto grado de experticia y personal calificado que demuestre conocimiento y competencias técnicas para el uso de materiales y equipos propios de esta área del laboratorio, así como estabilidad en su puesto de trabajo que garantice curvas de aprendizaje confiables.

El total de los laboratorios encuestados afirmo tener personal capacitado para realizar pruebas moleculares. En el 88,2% (15/17) de los laboratorios del talento humano es de planta y las profesiones que desempeñan este tipo de trabajo son variadas, hay bacteriólogos, biólogos, ingenieros químicos, médicos, microbiólogos entre otros. También se cuenta con personal con estudio de posdoctorado, doctorado y maestría principalmente en los laboratorios de IA/CI (Figura 5).



El total de los laboratorios cuentan con capacitaciones internas otorgadas por el personal senior o con mayor experiencia de su entidad a partir de la demostración de conocimiento y competencias en técnicas moleculares y uso de los equipos del área de biología molecular y el 64% (11/17) cuentan con certificaciones otorgadas por entidades externas a partir de la demostración de conocimiento y competencias en técnicas moleculares y uso de los equipos del área de biología molecular.

Conclusiones:

1. De acuerdo con los resultados de la encuesta, el país cuenta con siete laboratorios de nivel de bioseguridad 3 (BSL3) distribuidos en diferentes regiones.

2. El 82% de los encuestados tienen áreas destinadas para biobancos, lo que permite asegurar la posibilidad de custodia de material biológico para diversos.
3. El 77.7% (14/18) de los laboratorios encuestados tienen grupos de investigación con experiencia en el desarrollo de material de referencia.
4. El 44% de los laboratorios tiene experiencia en el desarrollo de material biológico para análisis de ácidos nucleicos (controles de calidad).
5. En el 59% (10/17) de los laboratorios se han desarrollado controles biológicos propios de acuerdo con el área de especialidad de cada uno de ellos.
6. El 76% (13/17) de los laboratorios afirman tener un programa de aseguramiento de la validez de los resultados (más allá al uso de materiales de control, materiales de referencia o participación en ensayos de aptitud).

2.3.3 Resultados encuestas de clientes

El propósito de la encuesta aplicada a clientes estaba enfocado en conocer las capacidades de uso de pruebas moleculares en el diagnóstico de rutina en muestras humanas, animales, ambientales, y de alimentos entre otros y conocer la proporción de laboratorios potenciales usuarios de material de referencia. A diferencia de la encuesta de proveedores que tenía como propósito conocer las capacidades de producción de materia prima y material de referencia.

Un total de 47 instituciones participaron a la invitación realizada por el INM por medio de la plataforma de datos del Colegio Nacional de Bacteriología (CNB) para el diligenciamiento de la “Encuesta sobre capacidades de biología molecular en los laboratorios clínicos, veterinarios, ambientales y de salud pública en Colombia”. Se contó con el diligenciamiento completo de la encuesta por parte del 66% (31/47)⁷ de las instituciones que realizaban pruebas moleculares, pregunta esencial para el desarrollo de uno de los objetivos de este estudio.

La descripción de la información obtenida en la encuesta fue agrupada de acuerdo con las cinco categorías establecidas previamente.

Generalidades de la entidad

⁷ **Participantes que diligenciaron de forma completa la encuesta clientes: Públicos:** Hospital Departamental María Inmaculada E.S.E., Laboratorio de Salud Pública Cundinamarca, Universidad de los Llanos/Laboratorio de Farmacología, Laboratorio de Salud Pública del Cesar, Lab. De Inmunología y Biología Molecular-Universidad del Cauca, Laboratorio de Biología Molecular y Biotecnología - Universidad Tecnológica de Pereira, Laboratorio de Investigación - I.U. COLMAYOR, IDC BIS, Laboratorio Clínico UIS (Universidad Industrial de Santander), Laboratorio de salud pública del Amazonas, Laboratorio de salud pública del Huila, Laboratorio de Salud Pública de Antioquia, Unidad de Investigación Molecular-UNIMOL, Universidad de Pamplona - Laboratorio Clínico CEDIMOL, Laboratorio clínico Hospital Alma Mater de Antioquia, sede hospitalaria y ambulatoria y Secretaría distrital de salud-Subdirección de Laboratorio de Salud Pública. **Privados y Mixto:** Servicios Médicos Yunis Turbay y CIA SAS, Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas-CDI, Carvajal Laboratorios, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Servicios de Diagnóstico Médico, Lab de Peces, Caimed Sede Chía, Analicemos Laboratorio Clínico Especializado, Zoolab SAS, Laboratorio Clínico Central, Corporación Universitaria Empresarial Alexander Von Humboldt / Laboratorio Microbiología y Biología Molecular, UNILAB Laboratorio Clínico y Citológico SAS, PREVIS IPS, Clínica Shaio y Fundación InnovaGen.

Entre las instituciones participantes el 51% (24/47) fueron instituciones públicas, el 47% (22/47) instituciones privadas y el 2% (1/47) de carácter público-privado (mixto). De acuerdo con el sector de atención del laboratorio el 68% (32/47) eran clínicos, el 11% (5/47) veterinarios, el 2% (1/47) ambientales y el 19% (9/47) de salud pública. En cuanto a las preguntas relacionadas con el INM, el 72% (34/47) afirman conocer el INM, y de estas el 70% (24/34) no conocen los servicios que allí se ofertan. (Figura 6).

Figura 6. Mapa de laboratorios clínicos, veterinarios, ambientales y de salud pública participantes en la encuesta de capacidades de biología molecular en Colombia



Infraestructura, equipos y reactivos

Para una mejor comprensión de la distribución de las variables de la encuesta y la utilidad de esta, fue necesario agrupar la variable “Tipo de institución” en dos: 1) Institución laboratorio pública y 2) institución privada/mixta. En el Anexo 5. Ficha técnica de resultados de la encuesta de clientes, se describen con mayor detalle los resultados de cada variable, sin embargo, a continuación, se resaltan algunas que cobran una mayor relevancia para los objetivos de este estudio.

La pregunta que definía la continuidad del diligenciamiento de la encuesta hacía referencia a si el laboratorio realiza pruebas de biología molecular. El 66% (31/47) cuentan con capacidades para biología molecular y de estos el 52% (16/31) son laboratorios de sector

público. En cuanto al nivel de bioseguridad, el 22,5% (7/31) tienen laboratorios de nivel BSL3, (tres en el sector público y cuatro en el privado/mixto), el 74,2% (23/31) tienen laboratorio de nivel BSL2, (12 en el sector público y 11 en el privado/mixto) y el 3,2% (1/31) tiene laboratorio BSL1, (en el sector público).

Dos laboratorios del sector privado/mixto no tenían áreas separadas para recepción de muestras, un laboratorio del sector privado/mixto indicó no tener áreas separadas para biología molecular y uno privado/mixto refirió no poseer cabina de bioseguridad clase II o clase III y equipos exclusivos en el área de preparación de mezclas, porque era un laboratorio de investigación y cada grupo tenía su cabina tipo II para realizar los experimentos. Así mismo en el área de extracción de ácidos nucleicos el 90% (28/31) de los laboratorios poseen cabina clase II o clase III y equipos exclusivos requeridos para la recepción de la muestra, almacenamiento y el proceso de extracción. En cuanto al proceso de extracción de ácidos nucleicos la mayoría de los laboratorios utilizan técnicas manuales y automatizadas y sobre el tipo de PCR que se usa, en laboratorio públicos el 62% (10/16) utilizan PCR convencional y en tiempo real y el 66,6% (10/15) en los laboratorios privados/mixtos PCR en tiempo real. El total de los laboratorios participantes cuentan con planes de calibración y mantenimiento anuales o semestrales.

Entre las pruebas de diagnóstico de enfermedades infecciosas que se realizan en los laboratorios participantes, las más relevantes son: COVID 19, Virus del Papiloma Humano – VPH, Viruela Símica, Tuberculosis, Dengue, Zika, Chikungunya y VIH, adicionalmente algunos laboratorios realizan paneles respiratorios, diagnóstico de *Bordetella*, y *Salmonella*.

Sistemas de gestión de la calidad

En relación con los requerimientos asociados a los sistemas de gestión de calidad implementados, en particular MR, EA y normas; el 90% (28/31) de los laboratorios tanto públicos como privados reportan el uso de material de control de calidad. En el 35% (11/31) de los laboratorios se han desarrollado controles biológicos propios en el área de especialidad de cada uno de ellos y principalmente a partir de muestras de pacientes clasificados previamente. En cuanto a material de referencia específico para pruebas moleculares de enfermedades infecciosas el 62% (10/16) de los laboratorios públicos y el 47% (7/15) de los laboratorios privados afirman usarlos. Sin embargo, algunos motivos del no uso de material de referencia están asociados a: costo elevado, no existencia de material disponible, no considerarlo necesario y no lo exige la normatividad, entre otros.

El uso de instrumentos de evaluación de la calidad externos en biología molecular, incluidos los ensayos de aptitud también fueron indagados en la encuesta, el 77% (24/31) de las instituciones respondieron afirmativamente a su uso y el grupo restante no consideró usarlo

principalmente porque no se tienen programas Inter laboratorios (i.e. ensayos de aptitud) disponibles, son muy costosos y no se exige a nivel normativo.

El 74% (23/31) de los laboratorios afirmo tener un programa de aseguramiento de la validez de los resultados (más allá al uso de materiales de control, materiales de referencia o participación en ensayos de aptitud), como por ejemplo protocolos *in house* o guías en biología molecular etc. (Tabla 12).

Tabla 12: Uso de sistemas de gestión de calidad en las instituciones encuestadas

Institución	Sistemas de Gestión de Calidad
Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia SAS	ISO/IEC 17025, ISO15189, ISO9001
Hospital Departamental María Inmaculada E.S.E.	ISO9001, Habilitación INS
Carvajal Laboratorios	ISO9001, Buenas prácticas de laboratorio de la OMS
Laboratorio de Salud Pública Cundinamarca	ISO/IEC 17025, ISO9001, Habilitación INS
Universidad de los Llanos/Laboratorio de Farmacología	ISO9001
Laboratorio de Salud Pública del Cesar	ISO/IEC 17025, Habilitación INS, Resolución 1619
Instituto Colombiano de Medicina Tropical	Habilitación INS
Lab. De Inmunología y Biología Molecular-Universidad del Cauca.	ISO/IEC 17025, ISO9001, Buenas prácticas de laboratorio de la OMS
Lab de Peces	Buenas prácticas de investigación
Laboratorio de Biología Molecular y Biotecnología - Universidad Tecnológica de Pereira	Ha participado de auditorías internas relacionadas con ISO/IEC 17025
Laboratorio de Investigación - I.U. COLMAYOR	Buenas prácticas de laboratorio de la OMS, Buenas prácticas de investigación, Habilitación INS, Autorización ICA
IDCBIS	ISO9001, Buenas prácticas de laboratorio de la OMS, Buenas prácticas de investigación
Zoolab SAS	ISO/IEC 17025, Buenas prácticas de laboratorio de la OECD, Autorización ICA
Laboratorio clínico Central	Buenas prácticas de laboratorio de la OMS, Habilitación INS
Laboratorio Clínico UIS (Universidad Industrial de Santander)	ISO9001, Buenas prácticas de laboratorio de la OMS, Buenas prácticas de investigación
Laboratorio de salud pública del Amazonas	ISO/IEC 17025, Habilitación INS

Institución	Sistemas de Gestión de Calidad
Laboratorio de salud pública del Huila	ISO/IEC 17025, ISO9001, ISO15189, Buenas prácticas de laboratorio de la OMS, Habilitación INS
Unidad de Investigación Molecular-UNIMOL	ISO/IEC 17025
UNILAB Laboratorio Clínico y Citológico SAS	Habilitación INS
Universidad de Pamplona - Laboratorio Clínico CEDIMOL	ISO9001, habilitación por el IDS
Clínica Shaio	ISO/IEC 17025, Habilitación INS
Secretaria Distrital de Salud-Subdirección de Laboratorio de Salud Pública- Bogotá	ISO/IEC 17025, ISO9001, Buenas prácticas de laboratorio de la OMS, Habilitación INS
Fundación InnoGen	ISO9001, Buenas prácticas de laboratorio de la OMS, Habilitación INS

En cuanto a la acreditación de ensayo en los laboratorios, solo dos laboratorios, uno público y uno privado/mixto, reportaron tener ensayos acreditados (Genética Forense ISO/IEC 17025, procedimiento técnico para diagnóstico de virus de SARS-COV-2 protocolo Berlín, ISO/IEC 17025:2017, Identificación de especies de *Bordetella* y *Bordetella pertusis*).

Personal

El total de los laboratorios encuestados afirmo tener personal capacitado para realizar pruebas moleculares. En el 74% (23/31) de los laboratorios el talento humano es de planta o término indefinido en proporciones similares tanto en laboratorios públicos y privados, así mismo el 90% (28/31) son profesionales, 78% con maestría y 46% con doctorado. Las profesiones que más se refieren desempeñando este tipo de trabajo son bacteriólogos, biólogos y microbiólogos.

El 83% (26/31) del personal de los laboratorios cuentan con capacitaciones internas otorgadas por el personal senior o con mayor experiencia de su entidad a partir de la demostración de conocimiento y competencias en técnicas moleculares y uso de los equipos del área de biología molecular y el 90% (28/31) cuentan con certificaciones otorgadas por entidades externas a partir de la demostración de conocimiento y competencias en técnicas moleculares y uso de los equipos del área de biología molecular.

3. CONTEXTO INTERNACIONAL

Con el objeto de identificar las capacidades técnicas regionales (en relación con organizaciones de salud pública y de metrología, su relacionamiento con la industria, el personal, la infraestructura y los sistemas de gestión); a partir de la experiencia de otros países o regiones a nivel mundial, para la producción de insumos biotecnológicos, útiles en el desarrollo de herramientas de aseguramiento como MR, Estudios interlaboratorio y métodos de medición por biología molecular que apoyen los procesos de detección y diagnóstico clínico de enfermedades de interés nacional, se desarrolló un benchmarking con otros países en diferentes regiones (Anexo 1); como un insumo que permita establecer los hitos requeridos en la hoja de ruta para el desarrollo de esas capacidades a nivel nacional.

3.1 Estrategia metodológica para la selección de los países

La selección de los países para realizar el análisis de las capacidades técnicas para la implementación de las herramientas de aseguramiento de las mediciones por biología molecular se realizó a partir de un listado de países que fue discutido previamente con el equipo del INM. Este listado incluyó tres países de Europa (Alemania, España y Reino Unido), un país de Asia (Corea del Sur) y tres países de América (Estados Unidos, Brasil y Chile). Sin embargo, teniendo en cuenta la información disponible registrada en las páginas web, la Infraestructura de Calidad, como en el caso de Chile, que no presentaba un orden adecuado, y las discusiones llevadas a cabo con el grupo de Instituto Nacional de Metrología, se seleccionaron los países: Alemania, Estados Unidos, Reino Unido, para la realización del *benchmarking* competitivo (Anexo 1).

3.2 Aspectos generales de los países seleccionados

3.2.1 Alemania

El sector biofarmacéutico en Alemania creció en un 14% durante el 2023, gracias a que muchas compañías fueron actores importantes en la lucha contra el COVID-19. Alemania está dentro de los 10 países con mayor porcentaje en el valor de las industrias biotecnológicas a nivel mundial y dentro de los primeros 5 en Europa [92]. Adicionalmente, es uno de los países líderes en medicina biotecnológica detrás de Estados Unidos. Industria, Gobierno e Investigación, trabajan coordinados para aprovechar los sectores prósperos que ya tienen bases de mercado sólidas.

Así mismo, ha trabajado en las últimas tres décadas para desarrollar parques tecnológicos, llamados Bioregiones en donde se facilita la colaboración entre universidades, institutos de

investigación y desarrollo y el sector privado, con infraestructura que incluye laboratorios y áreas desocupadas para prestar servicios a empresas que pueden ir desde *start-up* hasta compañías bien establecidas. Un ejemplo de estos parques es la BioRegioN, localizada en Hannover y Wilhelmshaven en Alemania, que consiste en una red de más de 400 socios que incluyen industria, ciencia, administración, bancos, asociaciones de comercio y otras instituciones, todas con el objetivo de promover la biotecnología. Mas de 60 compañías de biotecnología han sido fundadas y más de 50 productos de innovación se han desarrollado, así como más de 700 nuevos empleos desde 1995 se han creado para esta región. Adicionalmente, en esta región se encuentran varias universidades altamente calificadas, muchas de ciencias aplicadas, como el Instituto Max-Planck, así como otras instituciones de investigación y 170 compañías de biotecnologías. Esta BioRegioN tiene como áreas de interés de desarrollo las enfermedades infecciosas, enfermedades respiratorias, medicina molecular, neurología, terapia celular e ingeniería biomédica, convirtiéndola en una región que continúa expandiéndose como el área biotecnológica para biomedicina, farmacología, agricultura y medio ambiente. Dentro de las compañías biotecnológicas que hacen parte de esta Bioregión, ocho se dedican al desarrollo de nuevas terapias y diagnósticos en el sector farmacéutico [93][94].

Según un informe del Boston Consulting Group y la Asociación de Empresas Farmacéuticas de Investigación, las ventas de productos biofarmacéuticos en Alemania aumentaron a 10,2 mil millones de euros en 2017 (un crecimiento del 10,3 por ciento en comparación con 2016).

Alemania lidera el desarrollo de diagnósticos *In Vitro* (IVD por sus siglas en inglés), con más de 2.000 millones de euros de ingresos anuales por este mercado y se posiciona en primer lugar en Europa y segundo a nivel mundial, detrás de Estados Unidos [95]. El diagnóstico molecular contribuye por encima del 10 por ciento en este mercado y muestra una tasa de crecimiento de más del doble que la de todo el mercado IVD [95]. Para el 2021, el número de compañías biotecnológicas incrementó a 774 y 30 BioRegiones y son miembros activos del “Concilio de BioRegiones alemanas” [93]. Una de las mayores empresas en biología molecular en Alemania es Qiagen, la cual genera 10.570 millones de dólares en capitalización de mercado. En segundo lugar, se encuentra Siemens Healthcare GmbH y en tercer lugar Epigenomics Inc [96].

3.2.2 Reino Unido

El mercado de IVD en Reino Unido se estima en 3.96 mil millones de dólares en 2024 y se espera que alcance los 5.70 mil millones de dólares en 2029, con un crecimiento anual del 7.59% durante el periodo de 2024 al 2029 [97]. El sector de las enfermedades infecciosas se espera que mantenga un mercado significativo en el país. Entre estas se incluyen

HIV/AIDS, tuberculosis, hepatitis B y hepatitis C. Se espera que la creciente conciencia sobre el diagnóstico y tratamientos tempranos en enfermedades infecciosas en el país contribuya al crecimiento del mercado. Los avances tecnológicos que conducen al desarrollo del nuevo producto también están impulsando el crecimiento de este segmento [97].

Reino Unido se caracteriza por tener investigación de punta, cuatro de las diez mejores universidades en el mundo y un sector tecnológico valorado en más de un billón de dólares, los cuales albergan muchas de las empresas *start-up*. Para fortalecer el sector y convertirse en la economía más innovadora en el sector, han creado el departamento para la ciencia, innovación y tecnología cuya agenda tendrá a la ciencia y tecnología como los principales motores de prosperidad [98]. Esto implica avances significativos en diferentes áreas, incluyendo el desarrollo de tecnología IVD, lo cual lo convierte en un modelo llamativo para esta consultoría. Uno de los ejemplos de gran trayectoria en este país es el Instituto Nacional de Estándares y Control (NIBSC por sus siglas en inglés) el cual produce material de referencia para el diagnóstico, en particular para la OMS además de ensayos para el control de eficiencia y seguridad de los medicamentos [99].

3.2.3 Estados Unidos

Estados Unidos es el país líder en biotecnología y producción de materiales de referencia biológicos. Tanto sus centros de investigación públicos y privados, así como algunas Universidades cuentan con una amplia trayectoria en generación de materiales de referencia, principalmente para virus como: BK Virus, citomegalovirus, SARS-CoV-2, VIH-1, Hepatitis C y B. No en vano, centros como el Centro para el Control de Enfermedades CDC, American Type Culture Collection ATCC, y las principales compañías desarrolladoras de *kits* de diagnóstico y reactivos de biología molecular tienen sus sedes principales en este país.

El mercado de IVD es uno de los más grandes a nivel mundial estimado en 40.85 billones de dólares para el 2024, con un esperado de crecimiento anual de 5.57% entre el 2024 al 2029 [100]. En 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos FDA priorizó las pruebas de diagnóstico molecular realizadas en casa (*In house*), lo cual implicó un cambio en la dinámica del mercado principalmente para el diagnóstico de COVID-19 [100]. Al ser uno de los países con mayor experiencia en la generación de materiales de referencia, se convierte en un modelo atractivo para el objetivo de esta consultoría.

3.3 Experiencias prácticas de utilidad en la implementación de herramientas en el desarrollo y producción de materiales de referencia.

Para poder abordar este punto, se entiende por material de referencia al “material suficientemente homogéneo y estable con respecto a propiedades específicas, establecido como apto para su uso previsto en una medición o examen de propiedades cualitativas o” [3]. Por otro lado, recordar el hecho que uno de los usos de los MR especialmente de los certificados (MRC) es garantizar la trazabilidad y por tanto la comparabilidad de los resultados de medición. Aunque se espera que todas las mediciones sean trazables al Sistema Internacional de Unidades (SI), no en todos los casos es posible, por lo que, especialmente en el caso de analitos de origen biológico se han establecido otros sistemas de referencia, como lo son las Unidades Internacionales (UI), asignadas por consenso, comúnmente empleadas por los materiales distribuidos por la OMS.

Con el avance de la tecnología se están desarrollando nuevos métodos de medición con el objeto de armonizar estos sistemas de unidades para tener un solo sistema de referencia. Para el caso de ácidos nucleicos el método de PCR digital ha permitido asignar valor a los MR en copias por unidad de volumen, generando así trazabilidad al SI. En este caso a diferencia de los materiales en UI, no se requiere de un estudio Inter laboratorio para hacer la asignación de valor.

Gran parte del material de referencia que se tiene disponible actualmente ha estado asociado a situaciones de interés en salud pública como epidemias o a situaciones que impliquen procedimientos médicos como los trasplante, en los cuales el éxito terapéutico está asociado a un exhaustivo seguimiento en el que el paciente debe mantenerse libre de infección. A continuación, se presentan algunos ejemplos de materiales de referencia desarrollados para mitigar el impacto de un diagnóstico errado dado el gran número de casos o la falta de consenso o alta variabilidad de los métodos de diagnóstico.

En relación con los MR desarrollados por la OMS y certificados en UI, se cuenta con varios ejemplos del proceso de producción:

El primer patrón internacional de la OMS para ensayos de ácidos nucleicos (NAT) fue el del virus de la hepatitis C (VHC) en 1997, luego el virus de la hepatitis B (VHB) y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en 1999, seguidos por otros virus transmitidos por sangre y sus derivados. Aunque se preparan miles de viales para cada patrón, cuando están a punto de agotarse es necesario sustituir la preparación para garantizar que las pruebas puedan compararse a lo largo del tiempo. En el caso del VIH se ha sustituido tres veces desde su creación, con una cuarta solicitud por parte de la OMS en febrero de 2024. Es importante aclarar que los materiales de referencia de la OMS (producidos por el Instituto Nacional de Patrones y Controles Biológicos - NIBSC por sus siglas en inglés) tienen un

proceso riguroso para su obtención y distribución antes de ser utilizados por laboratorios que emplean las pruebas moleculares para diagnóstico e investigación (de acuerdo con el Comité experto de OMS para la estandarización de biológicos ECBS por sus siglas en inglés). Este proceso incluye: 1) obtención a partir del material genético del virus (materia prima), 2) estudios colaborativos para aprobación por el ECBS 3) asignación de valor en Unidades Internacionales (UI), 4) almacenamiento en laboratorios custodios designados por OMS y 5) distribución y comercialización. Para los laboratorios clínicos y bancos de sangre la introducción de regulaciones en temas de calidad y el uso de material de referencia para la detección de patógenos, permite tener productos de sangre y sus derivados más seguros, así mismo estos patrones permiten generar con seguridad reportes confiables de carga viral que impactan directamente en el seguimiento del tratamiento de pacientes [77].

El Citomegalovirus humano (HCMV) es un virus de la familia *Herpesviridae* que afecta gran parte de las poblaciones humanas alrededor del mundo. Por lo general causa enfermedad leve en individuos sanos, pero puede ser mortal en individuos con inmunodeficiencia y en recién nacidos con infección congénita. Debido al gran potencial de complicaciones por CMV en pacientes con sistema inmunitario debilitado deliberadamente para preservar los órganos trasplantados o células madre, así como a la gran variedad de los ensayos moleculares y calibrantes utilizados para la detección y cuantificación de este virus. En 2012 el Instituto de Patrones Estándares y Tecnología de los EE. UU. (NIST) produjo un material de referencia 2366 para establecer la trazabilidad metrológica de los calibrantes de este ensayo. El material de referencia contiene ADN del CMV y ADN cromosómico artificial bacteriana Towne (Δ 147). La cuantificación del ADN fue realizada por PCR digital, cuya concentración se expresó en copias por microlitro. Posteriormente el material elaborado fue probado en un ensayo interlaboratorios en *Quality Control for Molecular Diagnostic* en Glasgow Reino Unido [101], [102].

El Dengue es la enfermedad transmitida por un mosquito que más muertes causa alrededor del mundo, solo en el primer trimestre del 2024 se han reportado más de dos millones de casos en la región de las Américas, asociándose su temporalidad y aparición a fenómenos climáticos como El Niño. El virus del Dengue (DENV) es un *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae* y cuenta con cuatro serotipos que varían en su aparición de acuerdo con la ubicación geográfica. El primer estudio colaborativo para evaluar la idoneidad de un candidato a material de referencia para uso en tecnología NAT incluyó los cuatro serotipos de Dengue (DENV 1-4) en dos presentaciones, uno líquido congelado y uno liofilizado. Los paneles estaban provistos de una cepa de laboratorio cultivado en células de mosquito posteriormente inactivadas y diluido en plasma humano. El estudio fue realizado en 28 laboratorios de 20 países. Se establecieron 13.500, 69.200, 23.400 y 33.900 Unidades internacionales por mililitros para DENV 1 a 4 respectivamente. Adicionalmente los estudios

de estabilidad demostraron que el material es estable a 4°C o menos hasta por 12 meses [103].

En el 2017 el instituto alemán Paul Erlich desarrolló el primer material de referencia para técnicas de amplificación de ácidos nucleicos del virus del Chikungunya (CHIKV) en vista de la declaración de emergencia dada por la epidemia entre 2014 y 2017 que afectó a más de 2.5 millones de personas en el Caribe, América Latina y Estados Unidos. Este material de referencia fue preparado usando una cepa del virus ESCA CHIKV (R921064) aislada de un paciente que regresó a los EE. UU. proveniente de la India. Luego de su elaboración, el material fue evaluado en un estudio internacional donde participaron 25 laboratorios a nivel mundial. Cada vial de este reactivo contenía 0.5 mL de virus liofilizado e inactivado al que se le asignaron 2.500.000 Unidades Internacionales por mililitro [104], [105].

El virus del Zika emergió en el planeta, luego de la epidemia del Chikungunya a finales del 2016. El Zika se convirtió en la tercera gran amenaza de enfermedades virales transmitidas por vectores, esta vez afectando sistema nervioso central y generando una epidemia de grandes magnitudes con daños severos en fetos de mujeres que contrajeron la enfermedad durante el embarazo. El primer patrón internacional de Zika fue desarrollado en el instituto Paul Ehrlich en 2018. El material viral fue una cepa de linaje asiático aislado del suero de un paciente de la Polinesia Francesa en 2013. El material fue liofilizado en 0.5 ml por alícuota y almacenado a menos 20°C. El material fue evaluado en un estudio colaborativo por 24 laboratorios, a este reactivo se le asignaron 50.000.000 de unidades internacionales por mililitro [106].

En respuesta a la emergencia de 2019 generada por el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus-2 (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés) y a la posterior pandemia en 2020, la OMS aprobó el patrón internacional para SARS-CoV-2- RNA. El uso previsto estaba asociado a la calibración y control de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) que fue considerado como el método de referencia para el diagnóstico de la infección. En esta ocasión se evaluaron dos candidatos un aislamiento viral inactivado (Candidato 1; NIBSC código 20/146), cepa aislada en Inglaterra en febrero de 2020 y un candidato sintético (Candidato 2; 20/138). 17 laboratorios analizaron los candidatos usando 21 métodos incluidos ensayos *in house* y comerciales basados en PCR digital, PCR en tiempo real y tecnología de amplificación mediada. El candidato 2 aunque proporcionó un mayor nivel de armonización no obtuvo buenos resultados, sin embargo, se estableció como reactivo de trabajo. El Candidato 1 se estableció como patrón internacional de la OMS para el virus del SARS-CoV-2 con 7,4 Log 10 UI/ampolla [84].

Por otro lado, en el caso de MR diseñados para proveer trazabilidad al SI, aprovechando el desarrollo de métodos como PCR digital se tiene:

El Citomegalovirus humano (HCMV) es un virus de la familia *Herpesviridae* que afecta gran parte de las poblaciones humanas alrededor del mundo. Por lo general causa enfermedad leve en individuos sanos, pero puede ser mortal en individuos con inmunodeficiencia y en recién nacidos con infección congénita. Debido al gran potencial de complicaciones por CMV en pacientes con sistema inmunitario debilitado deliberadamente para preservar los órganos trasplantados o células madre, así como a la gran variedad de los ensayos moleculares y calibrantes utilizados para la detección y cuantificación de este virus. En 2012 el Instituto de Patrones y Tecnología de los EE. UU. (NIST) produjo un material de referencia 2366 para establecer la trazabilidad metrológica de los calibrantes de este ensayo. El material de referencia contiene ADN del CMV y ADN cromosómico artificial bacteriana Towne (Δ 147). La cuantificación del ADN fue realizada por PCR digital, cuya concentración se expresó en copias por microlitro. Posteriormente en 2010 el componente B del material fue incluido en un ensayo interlaboratorio conducido por Quality Control for Molecular Diagnostic en 35 países con el objeto de ver como se comporta el material bajo los diferentes ensayos por PCR para detección de CMV [101], [102].

En el caso de COVID 19, países como China, Japón, Corea, Estados Unidos, Turquía, entre otros [107]–[110], a través de sus Institutos de Metrología o Institutos Designados, desarrollaron Materiales de referencia a partir de RNA genómico o transcritos *in-vitro* de regiones genómicas de importancia diagnóstica (gen E, M, N, S, ORF1ab, RdRp), cuyo valor certificado fue asignado en copias por unidad de volumen empleando PCR digital.

Por su parte el Instituto de Materiales de Referencia y Mediciones del Comité Adjunto de Investigación (JRC-IRMM por sus siglas en inglés) ha desarrollado un conjunto de materiales de referencia a nivel de ARN para SARS, pero también de ADN plasmídico-caracterizados por PCR digital, para ser empleados en el control de las mediciones por PCR [111].

4. HOJA DE RUTA

A partir de las capacidades identificadas en los contextos nacional e internacional para la producción de insumos de biología molecular y tomando como referentes los elementos disponibles del Subsistema Nacional de la Calidad en Colombia, se propone la siguiente hoja de ruta, como un documento que identifica los principales ítems sobre la capacidad nacional para el desarrollo de herramientas de aseguramiento que apoyen los procesos de detección y diagnóstico clínico en enfermedades de interés nacional, de cara a una próxima situación de emergencia sanitaria en el país.

De otra parte, se presenta un conjunto de elementos orientados al desarrollo de la capacidad para la producción de materiales de referencia a nivel de ácidos nucleicos (importantes en diferentes dispositivos médicos), aportando así al cierre de algunos de los cuellos de botella identificados en la estrategia de Soluciones por la reindustrialización, en salud, especialmente en relación con la “Necesidad de una oferta de servicios de metrología para atender las necesidades del sector productivo nacional”.

En este documento se identificaron, mediante dos estrategias, diferentes instituciones que pueden aportar en el desarrollo de materiales de referencia, estudios colaborativos y ensayos de aptitud. La tabla 13, resume los principales hallazgos encontrados en el diagnóstico y la caracterización nacional de la infraestructura de la calidad (IC).

Tabla 13. Principales hallazgos del diagnóstico y de la caracterización nacional de la IC

Variables	Hallazgos diagnóstico nacional de proveedores de material de referencia	Hallazgos caracterización nacional de la IC	Características de los posibles productores de material de referencia	Características de los posibles proveedores de ensayos de aptitud
Infraestructura y equipos	<ul style="list-style-type: none"> Colombia cuenta con siete laboratorios BSL3 y todos los proveedores encuestados tienen áreas separadas para biología molecular. Se requiere desarrollar actividades de transferencia y de apropiación del conocimiento que permitan generar las competencias para el desarrollo del material para producción de MR. 	<ul style="list-style-type: none"> El INM como coordinador de la metrología científica e industrial en Colombia. Organismo Nacional de Acreditación – ONAC. Instituto Nacional de Salud cuenta con los Laboratorios Nacionales de Referencia para realizar la vigilancia por laboratorio de los eventos de importancia en salud 	Laboratorios que cuentan con: <ol style="list-style-type: none"> Áreas separadas para pruebas de biología molecular. Áreas de contención biológica para producción de materia prima. Áreas de biobancos para almacenamiento para material biológico. 	<ul style="list-style-type: none"> Infraestructura para registro, procesamiento, almacenamiento / custodia y análisis estadístico del ítem del ensayo de aptitud. Capacidad de distribución del ítem de ensayo, en condiciones especiales de

Variables	Hallazgos diagnóstico nacional de proveedores de material de referencia	Hallazgos caracterización nacional de la IC	Características de los posibles productores de material de referencia	Características de los posibles proveedores de ensayos de aptitud
		<p>pública en Colombia. Por su naturaleza tiene acceso a material de origen biológico de interés, ej. virus.</p> <ul style="list-style-type: none"> Instituto Colombiano Agropecuario – ICA. <p>Instituto Alexander Von Humboldt: acceso a material genético de interés (ej. influenza aviar).</p>	<p>4. Cuenten con una buena infraestructura de la calidad.</p> <p>5. Cuenten con la capacidad y facilidad para realizar convenios interinstitucionales públicos y privados.</p>	<p>refrigeración, congelación.</p> <ul style="list-style-type: none"> Contar con proveedores especializados en transporte de muestras biológicas.
Recurso humano	Las instituciones académicas y centros de investigación tanto públicas como privadas cuentan con un mayor número de profesionales con posgrado (Magister y Doctorado).	Cada una de las instituciones que hacen parte de la infraestructura de la calidad en Colombia cuenta con personal capacitado para llevar a cabo las funciones pertinentes.	Personal capacitado en biología molecular y en manejo de material biológico de acuerdo con los niveles de bioseguridad de la OMS.	Personal capacitado para llevar a cabo la realización del ensayo de aptitud.
Sistemas de gestión	<p>Laboratorios cuentan con sistemas de gestión de la calidad con reconocimiento nacional o internacional a través de la implementación de normas como 17025, 15189, o la habilitación en salud, o la autorización de ICA.</p> <p>A nivel nacional, después del INM, se cuenta con dos organizaciones con acreditación en ISO 17034: ICA y Biotrends.</p>	Solo una institución privada cuenta con acreditación ISO17034 para producción de material de referencia para leche en polvo entera (Biotrends).	Deben usar materiales de referencia para la gestión de la calidad (ISO/IEC17025, ISO15189, ISO17034, entre otras) y programas de aseguramiento de la validez de los resultados.	<p>Deben estar acreditados bajo la norma ISO/IEC17043 “Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para los ensayos de aptitud”.</p> <p>Se cuenta con cuatro instituciones acreditadas bajo la norma ISO/IEC17043 Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para los ensayos de aptitud en diferentes áreas clínicas.</p>

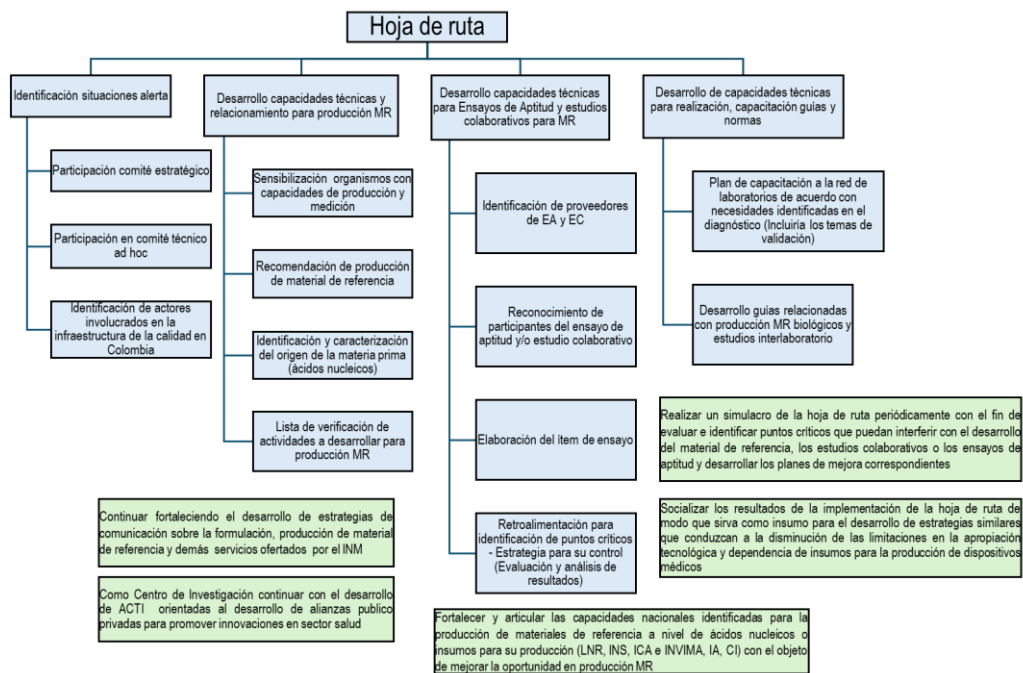
4.1 Líneas de trabajo

La identificación de las capacidades y metodologías para la producción de materiales de referencia a nivel internacional implica un trabajo coordinado entre instituciones públicas, privadas, proveedores y usuarios de este material, teniendo en cuenta altos estándares de calidad.

La caracterización nacional de la IC evidenció que el país ya cuenta con una infraestructura nacional para producción de material de referencia siguiendo las pautas de aseguramiento de la calidad, generando confianza tanto en el producto como en el procedimiento. Adicionalmente, los resultados del diagnóstico obtenidos mediante la aplicación de encuestas a diferentes instituciones (públicas y privadas) en varias regiones del país, confirmaron que se cuenta con capacidades adecuadas para la producción de materiales de referencia necesario para determinar la calidad en el diagnóstico de patógenos con potencial pandémico y otros agentes asociados a emergencias sanitarias. Estas instituciones identificadas en las dos estrategias de búsqueda y análisis deben propender en trabajar articulados para el desarrollo de materiales de referencia, estudios interlaboratorio, desarrollo de metodologías analíticas que podrían posicionar a Colombia como referente en la región.

A continuación, en la Figura 7, se describen las líneas, sublíneas de trabajo y recomendaciones de la presente hoja de ruta:

Figura 7. Hoja de ruta sobre las capacidades técnicas en Colombia para la producción de insumos biológicos para biología molecular. El diagrama de flujo presenta el resumen de las líneas y sublíneas propuestas para el desarrollo de la hoja de ruta (en los recuadros azules) y las recomendaciones relacionadas a cada línea (recuadros verdes). Para definir las líneas y sublíneas de trabajo de la hoja de ruta, se tomaron en cuenta los cuatro componentes clave de la infraestructura de la calidad identificados tanto en el benchmarking internacional como en la caracterización nacional: producción de material de referencia, estudios colaborativos y ensayos de aptitud, métodos de medición, y documentos adicionales como guías y capacitaciones. Estos componentes se organizaron siguiendo una secuencia lógica que refleja las etapas de activación de una emergencia sanitaria, asegurando así una respuesta metrológica efectiva y oportuna.



4.1.1 Identificación de situaciones de alerta

Frente a la ocurrencia de un evento emergente o reemergente que ponga en riesgo la salud de la población humana o animal es necesario el desarrollo de acciones en salud pública urgentes y eficaces que permitan identificar, evaluar, valorar e intervenir los casos de manera oportuna con el fin de disminuir el riesgo en la población. Para el desarrollo de esta línea de trabajo, es necesario que el INM participe activamente en las siguientes actividades:

4.1.1.1 Participación Comité Estratégico

Lograr la participación del INM en el Comité Estratégico del Ministerio de Salud y Protección Social – MSPS, que tiene como objetivo “garantizar la participación regular de las áreas del MSPS y apoyar las decisiones relacionadas con eventos emergentes y situaciones en salud pública según Resolución 0966 de 2016”. Entre las funciones que tiene a cargo este Comité están “Promover mecanismos de cooperación entre entidades nacionales e internacionales para optimizar la respuesta en salud pública frente a eventos emergentes y situaciones especiales de salud pública”.

El Comité se reúne de manera ordinaria y ciertas instituciones participan como invitados permanentes a las sesiones (Director del Instituto Nacional de Salud - INS, Director del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, Superintendente Nacional de Salud). Así mismo, a las sesiones del Comité pueden ser invitadas otras entidades públicas o privadas de nivel nacional o territorial que no se encuentren en la conformación básica del Comité o cuando deba citarse una sesión extraordinaria.

La participación del INM en el Comité de manera permanente permitirá estar informado de los eventos emergentes y reemergentes que generen situaciones de alerta sanitaria, en los cuales se requiera la producción de herramientas de aseguramiento como materiales de referencia que cumpla con las condiciones requeridas para asegurar la calidad de la medición en el diagnóstico.

4.1.1.2 Participación en Mesa Técnica ad hoc (con INM)

Garantizar la continuidad de una mesa técnica con instituciones encargadas de la vigilancia de eventos de importancia en salud humana, animal y ambiental, con el fin de identificar oportunamente la necesidad de producción de materiales de referencia para ácidos nucleicos de acuerdo con las necesidades emergentes reportadas por los diferentes sectores (salud humana, salud animal y medio ambiente).

El objetivo de esta mesa sería establecer la ruta de: 1) qué se requiere producir, 2) ruta de producción, en especial en términos de las capacidades, eventual gestión de recursos y plazos, y 3) cadena de distribución tanto de los insumos para la producción de los materiales de referencia para biología molecular, como de éstos a los usuarios finales.

Para definir qué material de referencia de ácidos nucleicos se requiere producir, es necesario tener en cuenta criterios epidemiológicos, carga de enfermedad, y la posibilidad de diagnóstico molecular de eventos en salud pública con potencial pandémico que para efectos de esta hoja de ruta fueron seleccionados los virus de Dengue y SARS-CoV-2.

4.1.1.3 Identificación de actores involucrados en la infraestructura de la calidad en Colombia

A continuación, en la tabla 14, se describen las entidades que podrían interactuar en la implementación de la hoja de ruta, frente a la definición de la política, las entidades de referencia en los diferentes ámbitos (salud, pecuario, agrícola y ambiental) y las entidades que pueden apoyar en el desarrollo de las soluciones de las situaciones de alerta que se presenten.

Tabla 14. Interacción de los diferentes actores involucrados en la infraestructura de la calidad

Ámbito	Define política				Lidera la solución como Autoridad				Apoya en el desarrollo de la solución			
	Salud	Pecuario	Agrícola	Ambiental	Salud	Pecuario	Agrícola	Ambiental	Salud	Pecuario	Agrícola	Ambiental
Producción de material de referencia (Ver ítem 4,1,3)	MSPS, MINCIT, MCTel	MADR, MINCIT, MCTel	MADR, MINCIT, MCTel	MADS, MINCIT, MCTel	INS, INM	ICA, INS, INM, Agrosavia	ICA, INS, INM, Agrosavia	IDEAM, INM	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Calibración LAC, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Calibración LAC, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Calibración LAC, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Calibración LAC, Laboratorios de Ensayo LAB
Realización de Ensayos de Aptitud (EA) para material de referencia (Ver ítem 4,1,4)	MSPS, MINCIT, MCTel	MADR, MIN CIT, MCTel	MADR, MINCIT, MCTel	MADS, MINCIT, MCTel	INS, INM	ICA, INS, INM, Agrosavia	ICA, INS, INM, Agrosavia	IDEAM, INM	Secretarías de Salud, Universidades, Proveedores de Ensayo	Secretarías de Salud, Universidades, Proveedores de Ensayo	Secretarías de Salud, Universidades, Proveedores de Ensayo	Secretarías de Salud, Universidades, Proveedores de Ensayo
Desarrollo de métodos de medición en biología molecular (Ver ítem 4,1,5)	MSPS, MINCIT, MCTel	MADR, MINCIT, MCTel	MADR, MINCIT, MCTel	MADS, MINCIT, MCTel	INS, INM	ICA, INS, INM, Agrosavia	ICA, INS, INM, Agrosavia	IDEAM, INM	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Ensayo LAB
Guías, normas técnicas (Ver ítem 4,1,6)	MSPS, MINCIT, MCTel	MADR, MINCIT, MCTel	MADR, MINCIT, MCTel	MADS, MINCIT, MCTel	INS, INM, Icontec	ICA, INS, INM, Agrosavia, Icontec	ICA, INS, INM, Agrosavia, Icontec	IDEAM, INM	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Calibración LAC, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Calibración LAC, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Calibración LAC, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Universidades, Laboratorios de Calibración LAC, Laboratorios de Ensayo LAB
Capacitaciones (Ver ítem 4,1,6)	MSPS, MCIT, MCTel	MADR, MCIT, MCTel	MADR, MCIT, MCTel	MADS, MCIT, MCTel	INS, INM, SENA	ICA, INS, INM, Agrosavia, SENA	ICA, INS, INM, Agrosavia, SENA	IDEAM, INM	Secretarías de Salud, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Laboratorios de Ensayo LAB	Secretarías de Salud, Laboratorios de Ensayo LAB

4.1.2 Desarrollo de capacidades técnicas y relacionamiento para la producción de material de referencia

Para el desarrollo de esta línea de trabajo se requieren los siguientes pasos:

4.1.2.1 Sensibilización organismos con capacidades de producción y de medición.

Capacitación dirigida a los organismos con capacidades técnicas para manipulación de los patógenos de interés, (Incluye organismos IVC, laboratorios BSL3) sobre producción de MR (ISO 17034), con el objeto de sensibilizarlos acerca de los requerimientos de partida para la producción de un MR, en particular en aspectos como tipo de extracción, cantidad, homogeneidad y estabilidad del material, entre otros, de modo que en el mediano plazo, estas organizaciones puedan adelantar la producción de los MR, y el INM pueda apoyar en la caracterización, logrando así una respuesta más oportuna, ante una eventual pandemia.

Por otro lado, a partir de la información de la encuesta, se coordinará la creación de una red de laboratorios con capacidades de medición (laboratorios de referencia, laboratorios clínicos, veterinarios, ambientales, de salud pública, bancos de sangre, fabricantes de kits diagnósticos, organizaciones reguladoras, entre otras), que puedan apoyar las actividades de diagnóstico en una eventual emergencia sanitaria, para desarrollar actividades de entrenamiento y capacitación.

4.1.2.2 Recomendación de producción de material de referencia

Recomendación por parte de la mesa técnica ad hoc para la producción de un material de referencia a nivel de ácidos nucleicos con el objeto de evaluar las capacidades de producción y distribución.

4.1.2.3 Identificación y caracterización del origen de la materia prima

El material de partida (material genético del virus del Dengue y/o SARS-CoV-2 u otro que por el contexto pueda ser más representativo o importante en el momento de la actividad) se adquirirá a través de las instituciones encargadas de la vigilancia de eventos de salud humana y/o animal. Un mecanismo alternativo pueden ser donaciones de hospitales, centros de investigación, instituciones académicas o laboratorios que a su vez obtuvieron el material principalmente de muestras de pacientes humanos o animales a los que les fue

aislado e identificado el patógeno. Importante tener en cuenta las recomendaciones enmarcadas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud [112].

El proveedor (ver listado de proveedores), deberá garantizar la idoneidad y pureza del material de partida, mediante técnicas de cultivo, biología molecular o secuenciación de genoma completo. Para ello, se requiere que el proveedor sea una institución que posea certificación en normas técnicas con o sin reconocimiento internacional (ISO 9001, ISO/IEC 17025, ISO 15189, Buenas prácticas de investigación, habilitación autorización ICA, entre otras) y cuente con el nivel de bioseguridad requerido para el agente biológico que se va a procesar según manual de bioseguridad de la OMS.

El INM recibirá el material genético de partida, evaluará la calidad del mismo, y procederá a la preparación, caracterización, y asignación de valor del MR.

El INM garantizará el adecuado almacenamiento del stock del material de referencia producido que dé respuesta a las necesidades del país e incluso pueda ser ofertado a otros países de la región. La información detallada del material de referencia producido debe ser publicada en el catálogo de productos de la página web del INM.

4.1.2.4 Lista de verificación de actividades a desarrollar para producción MR

Se revisará el paso a paso necesario para la elaboración del material de referencia, con el fin de identificar los puntos críticos en la cadena que pudieran no garantizar un adecuado flujo de trabajo y proponer alternativas para su solución inmediata. Esta lista de verificación resulta de los puntos establecidos en la hoja de ruta. Anexo 6

4.1.3 Desarrollo de capacidades técnicas para realización de Estudios Colaborativos (EC) y Ensayos de Aptitud (EA) para material de referencia

4.1.3.1 Identificación de proveedores de Ensayos de Aptitud y Estudios Colaborativos

Aprovechando las capacidades nacionales en EA, esta línea se enfocará en el desarrollo de actividades de transferencia hacia las organizaciones acreditadas en 17043, de modo que, junto con el INM, estén en capacidad de desarrollar programas de EA en analitos a nivel de ácidos nucleicos, donde el INM podrá apoyar actividades relacionadas con la producción del Ítem de ensayo, así como el análisis de resultados.

Se invitará a participar a los laboratorios acreditados en 17043, con alcance en muestras de origen biológico, en la organización de un estudio Inter laboratorio para la detección de

ácidos nucleicos de uno de los patógenos de interés, empelando como IE uno de los MR preparados previamente. Con el objeto de compartir experiencias prácticas en la ejecución de este tipo de ejercicios, no solo para la transferencia de los métodos de medición, sino que sirvan como soporte técnico para la validación de métodos, así como asignación de valor a potenciales candidatos a materiales de referencia, y por otro recibir retroalimentación de los participantes sobre su experiencia en el sector.

4.1.3.2 Reconocimiento de participantes del ensayo de aptitud y/o estudio colaborativo

En el EA /EC participarán laboratorios públicos y privados que cuenten con infraestructura adecuada y talento humano capacitado en técnicas de biología molecular para la detección y diagnóstico de virus respiratorios: SARS-CoV-2 y arbovirus: Virus del Dengue (DENV), entre otros, por medio de técnicas basadas en detección de ácidos nucleicos por PCR (ver listado de laboratorios clientes), de acuerdo con los niveles de riesgo del laboratorio. Los participantes conocerán en detalle el procedimiento del ensayo como: tipo de muestra, condiciones de envío, método de medición, cronograma, tipo de tratamiento de los datos etc. El ejercicio permitirá a los participantes desarrollar ciclos de entrenamiento para actividades de detección orientadas a la detección de nuevos patógenos.

4.1.3.3 Elaboración del ítem de ensayo

El INM definirá las características del IE como concentración de ácidos nucleicos (SARS-CoV-2 y DENV, u otro que por el contexto pueda ser más representativo o importante en el momento de la actividad), cantidad de viales, empaque, etiqueta, condiciones de transporte y conservación. Así mismo, deberá garantizar la distribución y envío del ítem de ensayo de acuerdo con las características de conservación y transporte de este. El laboratorio participante garantizará la preservación del IE hasta la realización de la medición, de acuerdo con el protocolo del ensayo de aptitud / estudio colaborativo, desarrollado para este ejercicio y coordinado desde el proceso de Ensayos de Aptitud del INM.

4.1.3.4 Retroalimentación para identificación de puntos críticos - Estrategia para su control (Evaluación y análisis de resultados)

La evaluación de los resultados se llevará a cabo con modelos estadísticos robustos dependiendo de las características del ensayo (cualitativo o cuantitativo). Al final de esta evaluación, los participantes tendrán un informe individual de los resultados, en los cuales podrán ver si su resultado se encuentra dentro del intervalo de evaluación permitido, el

porcentaje de desviación del valor objetivo y si se han cumplido los requisitos del ensayo de aptitud.

Esta evaluación permitirá a los laboratorios participantes demostrar su competencia en la aplicación de métodos de biología molecular, para garantizar resultados de calidad, identificar problemas relacionados con sus procedimientos de medición o calibración e implementar herramientas de mejora.

Por otro lado, los resultados del ejercicio le permitirán al INM y el equipo conformado como organizador del estudio Inter laboratorio evaluar características asociadas a la organización del ejercicio, a su alcance, en aspectos como la efectividad en la transferencia de los materiales de referencia y métodos de medición, condiciones de transporte, entre otros para identificar cuellos de botella y oportunidades de mejora en un escenario de emergencia.

4.1.4 Desarrollo de capacidades técnicas para realización, capacitación guías y normas

4.1.4.1 Plan de capacitación a la red de laboratorios de acuerdo con necesidades identificadas en el diagnóstico

A partir de los resultados del EA/EC se identificarán los puntos críticos sobre los cuales se pueden desarrollar actividades específicas de entrenamiento a los laboratorios, en particular, en temas como la validación y la verificación de métodos de medición, teniendo en cuenta que muchos de los ensayos disponibles para diagnóstico son kits comerciales, por lo que a través de los MR es posible verificar algunas de las características de desempeño como límites de detección y precisión.

Adicionalmente, con base en la información de la encuesta a usuarios, así como los resultados de los ejercicios Inter laboratorios, se establecerá:

1. La identificación de la capacidad técnica metrológica de laboratorios en cada nivel de jerarquía y sus necesidades para la medición de ácidos nucleicos.
2. Creación de una red de laboratorios para la prestación del servicio de medición de ácidos nucleicos por el método de medición de más alta jerarquía.
3. La elaboración de un informe sobre las capacidades de los métodos de medición de los laboratorios para ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 y el Virus del Dengue o el patógeno de interés, de acuerdo con la trazabilidad metrológica establecida en cada nivel de jerarquía.

4. Retroalimentación de las actividades técnicas y de transferencia de conocimiento desarrolladas.
5. Reuniones de seguimiento para establecer eficacia en las actividades de entrenamiento y capacitación orientadas a la validación y/o verificación de métodos de medición.

4.1.4.2 Desarrollo guías relacionadas con producción MR biológicos y estudios Inter laboratorio

Una vez conformada la red de laboratorios para la medición de ácidos nucleicos será necesario:

1. Elaborar un plan de capacitación de acuerdo con las necesidades identificadas en el diagnóstico inicial (encuestas nacionales de clientes y proveedores).
2. Realización de guías específicas para la obtención de materia prima y elaboración de material de referencia para SARS-CoV-2 y Virus del Dengue o el patógeno de interés.
3. Socialización de guías desarrolladas por el INM sobre estudios colaborativos y ensayos de aptitud.
4. Capacitación en temas de ISO 17034 para los laboratorios que deseen acreditarse en producción de material de referencia de ácidos nucleicos.

4.2 Recomendaciones

- Aprovechando las herramientas institucionales como son la Red Colombiana de Metrología, continuar fortaleciendo el desarrollo de estrategias de comunicación en temas relacionados con la formulación y producción de material de referencia con el fin de que laboratorios clínicos veterinarios y ambientales, así como instituciones académicas, centros de investigación y empresas conozcan las funciones y los servicios ofertados por el INM.
- Aprovechando su vocación y reconocimiento como Centro de investigación, continuar con el desarrollo de Actividades de Ciencia Tecnología e Innovación - ACTI orientadas al desarrollo de alianzas público - privadas para promover innovaciones en el sector salud: estudios colaborativos, ensayos de aptitud, guías técnicas, entre otros, con laboratorios u organizaciones que cuenten con la infraestructura, recurso humano y sistemas de gestión de calidad adecuados para este fin.

- Conformar una red de posibles proveedores de materia prima en instituciones académicas, empresas, startups, centros de investigación y centros de desarrollo tecnológico que puedan desarrollar material de referencia y programas de ensayos de aptitud.
- Fortalecer y articular las capacidades nacionales identificadas para la producción de materiales de referencia a nivel de ácidos nucleicos o insumos para su producción, (Laboratorios Nacionales de Referencia, INS, ICA e INVIMA, instituciones académicas o centros de investigación) con el objeto de mejorar la oportunidad en la producción de MR de interés nacional.
- Realizar un simulacro de la hoja de ruta periódicamente con el fin de evaluar e identificar puntos críticos que puedan interferir con el desarrollo del material de referencia, los estudios colaborativos o los ensayos de aptitud y desarrollar los planes de mejora correspondientes.
- Socializar los resultados de la implementación de la hoja de ruta de modo que sirva como insumo para el desarrollo de estrategias similares que conduzcan a la disminución de las limitaciones en la apropiación tecnológica y dependencia de insumos para la producción de dispositivos médicos.

5. REFERENCIAS

- [1] C. R. Beauchamp *et al.*, “Metrological tools for the reference materials and reference instruments of the NIST material measurement laboratory,” National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, Jul. 2020. doi: 10.6028/NIST.SP.260-136-2020.
- [2] R. Gómez Lagos., *Guía técnica para control de calidad de mediciones cuantitativas en el laboratorio clínico*. Santiago de Chile, Chile: Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile, 2015.
- [3] Centro Español de Metrología CEM, *Vocabulario Internacional de Metrología Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados (VIM)*, 3ra edición en español., vol. 200:2012. España: JGCM, 2012.
- [4] AOAC International, “Appendix D: Guidelines for Collaborative Study Procedures To Validate Characteristics of a Method of Analysis,” 2022.
- [5] Organización Internacional de Normalización, *Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para la competencia de los proveedores de ensayos de aptitud. NTC-ISO/IEC 17043:2023*. 2023.
- [6] Instituto Nacional de Metrología, Red Colombiana de Metrología, and Organismo Nacional de Acreditación de Colombia, *Guía para la selección y uso de ensayos de aptitud*. Bogotá D.C Colombia: Instituto Nacional de Metrología INM, Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial ONUDI, 2021.
- [7] Organización Internacional de Normalización, *Materiales de Referencia: Términos y definiciones. 2.3.5. ISO Guide 30:2015*. 2015.
- [8] National Cancer Institute, “NCI Dictionary of Cancer Terms. International Unit. .” <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/international-unit> (accessed Jul. 31, 2024).
- [9] C. Cabezas and F. Donaires, “[Syndromic approach for the diagnosis and management of acute febrile infectious diseases in emergencies].,” *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública*, vol. 34, no. 2, pp. 316–322, Jun. 2017, doi: 10.17843/rpmesp.2017.342.2836.
- [10] Ministerio de Salud y Protección Social, “Páginas - Infecciones Respiratorias Agudas (IRA).” [https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/Infecciones-Respiratorias-Agudas-\(IRA\).aspx](https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/Infecciones-Respiratorias-Agudas-(IRA).aspx) (accessed Jan. 11, 2024).
- [11] CDC, “Rotavirus,” Mar. 26, 2021. <https://www.cdc.gov/rotavirus/index.html> (accessed Jan. 11, 2024).

- [12] R. L. Guerrant *et al.*, “Practice guidelines for the management of infectious diarrhea.” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 32, no. 3, pp. 331–351, Feb. 2001, doi: 10.1086/318514.
- [13] M. Farthing *et al.*, “Acute diarrhea in adults and children: a global perspective.” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 47, no. 1, pp. 12–20, Jan. 2013, doi: 10.1097/MCG.0b013e31826df662.
- [14] J. E. Greenlee, “Absceso cerebral - Trastornos neurológicos,” *Manual MSD versión para profesionales*, Mar. 2022. <https://www.msdmanuals.com/es-co/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/infecciones-cerebrales/absceso-cerebral> (accessed Jan. 11, 2024).
- [15] J. A. Cortés, L. F. Romero Moreno, C. A. Aguirre León, L. Pinzón Lozano, and S. I. Cuervo, “Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia,” *Infectio*, vol. 21, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.22354/in.v21i1.640.
- [16] A. Moreno-Altamirano, S. López-Moreno, and A. Corcho-Berdugo, “Principales medidas en epidemiología,” *Salud pública Méx.*, vol. 42, no. 4, pp. 337–348, Aug. 2000, doi: 10.1590/S0036-36342000000400009.
- [17] “PortalSivigila2019 inicio.” <https://portalsivigila.ins.gov.co/> (accessed Apr. 16, 2024).
- [18] Dirección de vigilancia y análisis de riesgo en salud pública. Instituto Nacional de Salud, “Fichas y Protocolos por evento.” <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Fichas-y-Protocolos.aspx> (accessed Feb. 04, 2024).
- [19] “ASSA2030 - Objetivo 10 | OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud.” <https://www.paho.org/es/assa2030-objetivo-10> (accessed Apr. 16, 2024).
- [20] Departamento de Epidemiología, “Estudio Carga de Enfermedad y Carga atribuible 2007,” *Estudio de carga de enfermedades*, Aug. 2008. <https://epi.minsal.cl/estudio-de-carga-de-enfermedades/> (accessed Apr. 16, 2024).
- [21] Instituto Nacional de Salud and Observatorio Nacional de Salud, “Aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia, 2011,” 2013, Accessed: Apr. 16, 2024. [Online]. Available: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informefinal.pdf>.
- [22] D. J. Gubler, “Dengue and dengue hemorrhagic fever.” *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 11, no. 3, pp. 480–496, Jul. 1998, doi: 10.1128/CMR.11.3.480.
- [23] P. Bhatt, S. P. Sabeena, M. Varma, and G. Arunkumar, “Current understanding of the pathogenesis of dengue virus infection.” *Curr. Microbiol.*, vol. 78, no. 1, pp. 17–32, Jan. 2021, doi: 10.1007/s00284-020-02284-w.

- [24] Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud, “Alerta Epidemiológica - Aumento de casos de dengue en la Región de las Américas - 16 de febrero del 2024,” *Alerta Epidemiológica OPS/OMS*. <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-aumento-casos-dengue-region-americas-16-febrero-2024> (accessed Apr. 16, 2024).
- [25] Pan American Health Organization, “Evaluación de la respuesta de la Organización Panamericana de la Salud al COVID-19 2020-2022. Final Report,” vol. I, 2023.
- [26] Dirección de Epidemiología y Demografía and Ministerio de Salud y Protección Social, “Análisis de Situación de Salud Colombia 2022.,” 2022.
- [27] R. M. García Rosique, “Factores de riesgo de morbilidad y mortalidad por infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años,” *Revista Médica Electrónica*, vol. 32, no. 3, 2010.
- [28] M. Young, C. Wolfheim, D. R. Marsh, and D. Hammamy, “World Health Organization/United Nations Children’s Fund joint statement on integrated community case management: an equity-focused strategy to improve access to essential treatment services for children.,” *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 87, no. 5 Suppl, pp. 6–10, Nov. 2012, doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0221.
- [29] BQ. M. J. Farfán, “BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADA AL DIAGNÓSTICO CLÍNICO,” *Revista Médica Clínica Las Condes*, vol. 26, no. 6, pp. 788–793, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.rmclc.2015.11.007.
- [30] Organización Internacional de Normalización, *In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation. ISO 15194:2009*. 2009.
- [31] ONAC, *Acreditación ISO/IEC 17025:2017 Requisitos generales para la competencia de laboratorios de calibración y de ensayo. Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D.C. – Dirección de Epidemiología, Análisis y Gestión De Políticas de Salud Colectiva – Laboratorio de Salud Pública.*, vol. 17025:2017. 2024.
- [32] ONAC, *Acreditación ISO 15189 - 2012. Laboratorios Clínicos: Requisitos generales para la calidad y competencia. LABORATORIO LORENA VEJARANO S.A.S*, vol. 15189–2012. 2024.
- [33] L. E. Dumkow, L. J. Worden, and S. N. Rao, “Syndromic diagnostic testing: a new way to approach patient care in the treatment of infectious diseases.,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 76, no. Suppl 3, pp. iii4–iii11, Sep. 2021, doi: 10.1093/jac/dkab245.
- [34] INM, “Misión, Visión, Creación y funciones del Instituto Nacional de Metrología de Colombia.” <https://inm.gov.co/web/mision-y-vision/> (accessed May 24, 2024).

- [35] Instituto Nacional de Metrología de Colombia, *Estrategia Nacional de Metrología 2023-2032*. Bogotá, Colombia, 2023.
- [36] Instituto Nacional de Metrología de Colombia, “Organigrama - Instituto Nacional de Metrología - INM.” <https://inm.gov.co/web/instituto-nacional-de-metrologia-de-colombia/organigrama/> (accessed Jun. 05, 2024).
- [37] Instituto Nacional de Metrología de Colombia, “Subdirección de Metrología Física - INM,” Jun. 03, 2024. <https://inm.gov.co/web/instituto-nacional-de-metrologia-de-colombia/subdireccion-de-metrologia-fisica/> (accessed Jun. 02, 2024).
- [38] Instituto Nacional de Metrología de Colombia, “Subdirección de Servicios Metrológicos,” 2024. <https://inm.gov.co/web/instituto-nacional-de-metrologia-de-colombia/subdireccion-de-innovacion-y-servicios-tecnologicos/> (accessed Jun. 03, 2024).
- [39] Ministerio de Salud y Protección Social, *Decreto 2774 de 2012*. 2012.
- [40] Instituto Colombiano Agropecuario - ICA, “Subgerencia de Análisis y Diagnóstico. Instituto Colombiano Agropecuario - ICA.” <https://www.ica.gov.co/areas/subgerencia-analisis-y-diagnostico> (accessed Jul. 27, 2024).
- [41] ONAC, *ISO 17034:2016 Requisitos de competencia y calidad propios de los Productores de Materiales de Referencia. INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO - ICA*, vol. 23-PMR-002. 2024.
- [42] ONAC, *ISO/IEC 17025:2017. Requisitos generales para la competencia de laboratorios de calibración y de ensayo. INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO - ICA*, vol. 12-LAB-013. 2024.
- [43] ONAC, “¿Qué es ONAC? Organismo Nacional de Acreditación de Colombia.” <https://onac.org.co/acerca-de-onac/> (accessed May 25, 2024).
- [44] ONAC, *ISO 17034:2016 Requisitos de competencia y calidad propios de los Productores de Materiales de Referencia. Instituto Colombiano Agropecuario ICA.*, vol. 23-PMR-002. 2024.
- [45] “Inicio - Biotrends.” <https://biotrendslab.com/> (accessed Jun. 21, 2024).
- [46] “Laboratorio Clínico en Boyacá de Alta Calidad, Laboratorio Carvajal.” <https://www.laboratoriocarvajal.com/> (accessed Jun. 21, 2024).
- [47] “Laboratorio Clínico Vejarano - Somos Tu laboratorio Aliado.” <https://www.laboratoriovejarano.com/> (accessed Jun. 22, 2024).
- [48] ONAC, *ISO15189:2012. CARVAJAL LABORATORIOS I.P.S. S.A.S. Laboratorios Clínicos: Requisitos generales para la calidad y competencia*. 2024.

- [49] Instituto Nacional de Metrología de Colombia, “Subdirección de Metrología Química y Biomedicina - SMQB,” 2024. <https://inm.gov.co/web/instituto-nacional-de-metrologia-de-colombia/subdireccion-de-metrologia-quimica-y-biomedicina/> (accessed May 24, 2024).
- [50] Instituto Colombiano Agropecuario - ICA, “Laboratorio Nacional de Diagnóstico Veterinario - LNDV. ICA.” <https://www.ica.gov.co/areas/subgerencia-analisis-y-diagnostico/laboratorio-nacional-de-diagnostico-veterinario> (accessed Jul. 27, 2024).
- [51] Instituto Colombiano Agropecuario - ICA, “Laboratorio Nacional de Insumos Agrícolas -LANIA - ICA.” <https://www.ica.gov.co/areas/subgerencia-analisis-y-diagnostico/lab-nacional-de-insumos-agricolas> (accessed Jul. 27, 2024).
- [52] ONAC, “Equipo de Colaboradores — ONAC.” <https://onac.org.co/acerca-de-onac/equipo-de-colaboradores/#direccion-tecnica-internacional> (accessed Jun. 03, 2024).
- [53] ONAC, “Coordinación Sectorial Laboratorios de calibración y Proveedores de Ensayo de Aptitud archivos .” <https://onac.org.co/categorias-colaboradores/laboratorios-de-calibracion-y-proveedores-de-ensayo-de-aptitud/> (accessed Jun. 05, 2024).
- [54] INS, “Instituto Nacional de Salud de Colombia.” <https://www.ins.gov.co/Paginas/Inicio.aspx> (accessed Jun. 05, 2024).
- [55] Instituto Nacional de Metrología de Colombia, “Materiales de Referencia.” <https://inm.gov.co/web/servicios/materiales-de-referencia/> (accessed Jun. 05, 2024).
- [56] F. Scholz *et al.*, *Electroanalytical Methods: Guide to Experiments and Applications*. Berlin: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. KG, 2001, p. 353.
- [57] J. O. Bockris and A. K. N. Reddy, *Modern Electrochemistry 1: Ionics, 2nd Edition*, 2nd ed. Springer, 1998, p. 824.
- [58] A. J. Bard and C. Zoski, *Electroanalytical Chemistry: A Series of Advances*, 1st ed., vol. 24. CRC Press, 2017.
- [59] D. A. Skoog, F. J. Holler, and S. R. Crouch, *Principles of Instrumental Analysis*, 7th ed. Australia: Cengage Learning, 2017, p. 992.
- [60] Harris, *Quantitative Chemical Analysis, 9th Edition*, 9th ed. New York: W.H. Freeman & Co., 2016, p. 792.
- [61] D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, and S. R. Crouch, *Fundamentals of Analytical Chemistry*, 9th ed. Belmont, CA: Cengage Learning, 2013, p. 1072.

- [62] ONAC, ISO 17034:2016. BIOTRENDS LABORATORIOS SAS. *Requisitos de competencia y calidad propios de los Productores de Materiales de Referencia*. 2023.
- [63] ONAC, ISO/IEC 17025:2017. BIOTRENDS LABORATORIOS S.A.S. *Requisitos generales para la competencia de laboratorios de calibración y de ensayo.*, vol. 15-LAB-050. 2024.
- [64] ONAC, ISO/IEC 17025:2017. BIOTRENDS LABORATORIOS S.A.S. *Requisitos generales para la competencia de laboratorios de calibración y de ensayo.*, vol. 23-LAC-013. 2024.
- [65] “Prueba certificaciones - Laboratorio Vejarano.” <https://www.laboratoriovejarano.com/prueba-certificaciones/> (accessed Jun. 21, 2024).
- [66] Instituto Nacional de Salud de Colombia, “PEDD Bacteriología y resistencia a los antimicrobianos EED-B-RA.” <https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/Paginas/Bacteriolog%C3%ADa.aspx> (accessed Jun. 05, 2024).
- [67] Instituto Colombiano Agropecuario - ICA, “Laboratorio Nacional de Diagnóstico Fitosanitario - LNDF.” <https://www.ica.gov.co/el-ica> (accessed Jul. 31, 2024).
- [68] “Sigma QC – Sigma QC.” <https://sigmaqc.co/inicio/> (accessed Jun. 22, 2024).
- [69] “ACG Calidad | ACG Calidad.” <https://web.acgcalidad.co/> (accessed Jun. 28, 2024).
- [70] Datacredito experian, “Auditoria y Asesoría en Garantía de la Calidad Limitada ACG LTDA - Datos de empresas.” <https://www.datacreditoempresas.com.co/directorio/auditoria-y-asesoria-en-garantia-de-la-calidad-limitada-acg-ltda.html> (accessed Jun. 21, 2024).
- [71] “Quiénes somos | ACG Calidad.” <https://web.acgcalidad.co/quienes-somos/> (accessed Jun. 28, 2024).
- [72] Instituto Nacional de Salud, “PROGRAMAS DE EVALUACIÓN EXTERNA DEL DESEMPEÑO (PEED).” <https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/Paginas/introduccion.aspx> (accessed Jun. 05, 2024).
- [73] “Nuestro equipo – Sigma QC.” <https://sigmaqc.co/inicio/nuestro-equipo/> (accessed Jun. 28, 2024).
- [74] S. L. Dávila, J. E. Leguizamón, A. F. León, K. Holguín, E. C. Barros, and S. Y. Gomez, “Development of a national proficiency test for SARS-CoV-2 detection by PCR in Colombia.” *J. Glob. Health*, vol. 13, p. 06029, Oct. 2023, doi: 10.7189/jogh.13.06029.

- [75] Instituto Nacional de Metrología de Colombia, “Ensayos de Aptitud - Instituto Nacional de Metrología - INM.” <https://inm.gov.co/web/servicios/ensayos-de-aptitud/> (accessed Jun. 05, 2024).
- [76] Instituto Nacional de Salud de Colombia, “PEDD PCR en tiempo real para la identificación de *Bordetella* spp.” <https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/Paginas/PEED-PCR-BORDETELLA.aspx> (accessed Jun. 05, 2024).
- [77] CONtexto Ganadero, “Realizan el primer ensayo de aptitud para la detección del *Fusarium*.” <https://www.contextoganadero.com/agricultura/realizan-el-primer-ensayo-de-aptitud-para-la-deteccion-del-fusarium-plaga-que-afecta-cultivos-de-banano-y-platano> (accessed Aug. 01, 2024).
- [78] Instituto Nacional de Metrología, “Ensayo de aptitud para la detección de *Fusarium oxysporum* f.sp. *cubense* Raza 4 Tropical a partir de ADN Genómico 23 - INM - EA - 01,” Accessed: Jul. 31, 2024. [Online]. Available: <https://inm.gov.co/web/wp-content/uploads/2023/03/Protocolo-Preliminar-Fusarium-2023-03-08-1.pdf>.
- [79] Instituto Colombiano Agropecuario - ICA, “Política del Sistema de Gestión - ICA.” <https://www.ica.gov.co/modelo-de-p-y-g/eficiencia-administrativa/politica-del-sistema-de-gestion> (accessed Aug. 01, 2024).
- [80] ONAC, *ISO/IEC 17043:2010. SIGMA CONTROL DE CALIDAD SAS SIGLA: SIGMA QC SAS. Requisitos generales para los ensayos de aptitud.* . 2023.
- [81] ONAC, *ISO/IEC 17043:2010. AUDITORÍA Y ASESORÍA EN GARANTÍA DE LA CALIDAD LIMITADA - ACG LIMITADA. Requisitos generales para los ensayos de aptitud.* 2023.
- [82] C. V. Vallejo, C. P. Tere, M. N. Calderon, M. M. Arias, and J. E. Leguizamon, “Development of a genomic DNA reference material for *Salmonella* Enteritidis detection using polymerase chain reaction.,” *Mol. Cell. Probes*, vol. 55, p. 101690, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.mcp.2020.101690.
- [83] C. P. Tere Peña, “Desarrollo de un candidato a material de referencia para la detección y cuantificación de *Escherichia coli* O157 H7 por PCR.,” Master thesis, 2020.
- [84] Instituto Nacional de Metrología de Colombia, “Capacitación - Instituto Nacional de Metrología - INM.” <https://inm.gov.co/web/servicios/cursos-de-capacitacion-metrologica/> (accessed Jun. 05, 2024).
- [85] Instituto Nacional de Metrología de Colombia, “Servicio de Asistencia Técnica - Instituto Nacional de Metrología - INM.” <https://inm.gov.co/servicios/asistencia-tecnica/> (accessed Jun. 05, 2024).

- [86] Instituto Nacional de Salud de Colombia, “Vigilancia.” <https://www.ins.gov.co/Direcciones/Vigilancia/Paginas/Epidemiolog%C3%ADa-aplicada.aspx> (accessed Jun. 05, 2024).
- [87] Instituto Nacional de Salud de Colombia, “Aula Virtual INS 4.0.” <https://aulavirtual.ins.gov.co/Formularios/Inicio/Inicio.aspx> (accessed Jun. 05, 2024).
- [88] ONAC, “Documentos archivo — ONAC.” <https://onac.org.co/documentos/> (accessed Jun. 05, 2024).
- [89] Instituto Colombiano Agropecuario, “Las Buenas Prácticas Agrícolas (BPA). Instituto Colombiano Agropecuario - ICA.” <https://www.ica.gov.co/areas/agricola-pecuaria/bpa-bpg.aspx> (accessed Aug. 01, 2024).
- [90] World Health Organization, *Laboratory biosafety manual*, Third edition. Geneva, 2004.
- [91] REPÚBLICA DE COLOMBIA - GOBIERNO NACIONAL, *POR MEDIO DE LA CUAL SE CREA EL SISTEMA NACIONAL DE BIOBANCOS Y SE REGULA EL FUNCIONAMIENTO DE LOS BIOBANCOS CON FINES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA BIOTECNOLÓGICA Y EPIDEMIOLOGICA Y SE DICTAN OTRAS DISPOSICIONES*. 2023.
- [92] Statista, “Value share of biotech sector by country worldwide 2021 | Statista.” <https://www.statista.com/statistics/1246614/top-countries-share-of-global-biotech-value/> (accessed Jun. 05, 2024).
- [93] Germany Trade and Invest, “Biotechnology Clusters in Germany ,” 2023, Accessed: Jan. 05, 2024. [Online]. Available: <https://www.gtai.de/en/invest/industries/healthcare-market-germany/medical-biotechnology>.
- [94] “Bioregion – biotechnology in lower saxony,” *Arzneimittelforschung*, vol. 52, no. 02, pp. 140–143, Dec. 2011, doi: 10.1055/s-0031-1299871.
- [95] Germany Trade and Invest, “The Medical Biotechnology Industry in Germany.” <https://www.gtai.de/en/invest/industries/healthcare-market-germany/medical-biotechnology> (accessed Jan. 05, 2024).
- [96] Mordor Intelligence, “Germany In-Vitro Diagnostics Market - IVD - Companies & Manufacturers.” <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/germany-in-vitro-diagnostics-market> (accessed Jun. 05, 2024).
- [97] Mordor Intelligence, “United Kingdom In-Vitro Diagnostics Market - Size, Growth & Trends,” 2021. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/uk-in-vitro-diagnostics-market> (accessed Jan. 10, 2024).

- [98] “The UK Science and Technology Framework - GOV.UK,” Mar. 06, 2023. <https://www.gov.uk/government/publications/uk-science-and-technology-framework/the-uk-science-and-technology-framework> (accessed Jan. 11, 2024).
- [99] “NIBSC - Home.” <https://nibsc.org/> (accessed Apr. 17, 2024).
- [100] Mordor Intelligence, “United States In Vitro Diagnostics Market Companies & Share,” 2021. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/usa-in-vitro-diagnostics-market> (accessed Jan. 11, 2024).
- [101] R. J. Haynes *et al.*, “Standard reference material 2366 for measurement of human cytomegalovirus DNA.,” *J. Mol. Diagn.*, vol. 15, no. 2, pp. 177–185, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.09.007.
- [102] X. L. Pang *et al.*, “Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays.,” *Am. J. Transplant.*, vol. 9, no. 2, pp. 258–268, Feb. 2009, doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02513.x.
- [103] G. Añez, E. Volkova, R. Fares, Z. Jiang, M. Rios, and T. collaborative study group, “Collaborative Study to Establish a World Health Organization International Reference Panel for Dengue Virus types 1 to 4 RNA for Nucleic Acid Amplification Technology (NAT)-Based Assays,” *WHO ECBS Report*, 2011.
- [104] “Chikungunya World Mosquito Program.” https://es.worldmosquitoprogram.org/en/learn/mosquito-borne-diseases/chikungunya?gad_source=1&gclid=CjwKCAjw_e2wBhAEEiwAyFFFozjR4XHxV_zpoPDF7pDaFTu_XKAbDOiHx5vyX5zi7hLbr8WJUjBtXhoCK-IQAvD_BwE (accessed Apr. 16, 2024).
- [105] Paul-Ehrlich-Institut Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Federal Institute for Vaccines and Biomedicines, *World Health Organization International Standard for Chikungunya virus RNA for Nucleic Acid Amplification Techniques (NAT)-Based Assays PEI code 11785/16 (Version 2.0, Dated 23/10/2017)*, vol. 11785 /16. 2017.
- [106] Paul-Ehrlich-Institut Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Federal Institute for Vaccines and Biomedicines, *1 st World Health Organization International Standard for Zika virus RNA for Nucleic Acid Amplification Techniques (NAT) - Based Assays. PEI code 11468/16 (Version 1 .3 , February 2018)* , vol. 11468/16. 2018.
- [107] S.-S. Lee, S. Kim, H. M. Yoo, D.-H. Lee, and Y.-K. Bae, “Development of SARS-CoV-2 packaged RNA reference material for nucleic acid testing.,” *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 414, no. 5, pp. 1773–1785, Feb. 2022, doi: 10.1007/s00216-021-03846-y.

- [108] National Institute of Metrology of China NIM, “NIM to provide urgently needed 2019-nCoV RNA certified reference materials.” <https://en.nim.ac.cn/node/657> (accessed Aug. 01, 2024).
- [109] S. Akyurek, S. N. S. Demirci, Z. Bayrak, A. Isleyen, and M. Akgoz, “The production and characterization of SARS-CoV-2 RNA reference material.,” *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 413, no. 13, pp. 3411–3419, May 2021, doi: 10.1007/s00216-021-03284-w.
- [110] M. H. Cleveland *et al.*, “Rapid production and free distribution of a synthetic RNA material to support SARS-CoV-2 molecular diagnostic testing.,” *Biologicals*, vol. 82, p. 101680, May 2023, doi: 10.1016/j.biologicals.2023.101680.
- [111] Joint Research Centre, “Certified Reference Materials catalogue of the JRC.” <https://crm.jrc.ec.europa.eu/> (accessed Aug. 01, 2024).
- [112] Ministerio de Salud, *RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.* . 1993.