

 <p>República de Colombia GOBIERNO DE SANTANDER Siempre Adelante Gobernación de Santander</p>	<p><b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHÓLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b></p>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	1 de 48

*República de Colombia*



*Gobernación de Santander*

# GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHÓLICAS

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHÓLICAS</b> <b>LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	2 de 48

## Tabla de contenido

<b>1. OBJETIVO</b> .....	<b>3</b>
<b>2. ALCANCE</b> .....	<b>3</b>
<b>3. RESPONSABILIDADES</b> .....	<b>3</b>
<b>4. DEFINICIONES</b> .....	<b>3</b>
4.1 Siglas.....	16
<b>5. CONDICIONES GENERALES</b> .....	<b>16</b>
5.2. Criterios de verificación.....	16
<b>6. PROCEDIMIENTOS DE VERIFICACIÓN ESPECÍFICOS</b> .....	<b>17</b>
6.1. Establecimiento del alcance de la validación.....	17
6.2. Esquema general de la validación.....	19
6.3. Rango de Trabajo .....	20
6.3.1 Rango de trabajo en sistema: .....	20
6.3.1.1 Rango de trabajo en método: .....	21
6.3.2 Limite de detección y límite de cuantificación en sistema o en método	22
6.3.2.1. Procedimiento basado en te relación señal - ruido. ....	22
6.3.2.2 Procedimiento basado en la desviación estándar de te respuesta y la pendiente. ....	22
6.3.2.3 Procedimiento basado en el intervalo de predicción de la curva de calibración.....	23
6.3.3 EXACTITUD: VERACIDAD (SESGO), REPETIBILIDAD Y PRECISION INTERMEDIA (REPRODUCIBILIDAD INTRALABORATORIO).....	25
6.3.4 Selectividad o Especificidad.....	27
6.3.5 ROBUSTEZ.....	28
6.3.6 Límite de decisión y capacidad de detección para metodologías armonizadas con la Decisión 2002/657/CE.....	29
<b>6.3.6.1 Límite de detección (CC<math>\alpha</math>)</b> .....	29
<b>6.3.6.2 Capacidad de detección (CC<math>\beta</math>)</b> .....	30
7. INFORME DE VERIFICACIÓN .....	31
<b>8. CONTROL DE CAMBIOS</b> .....	<b>32</b>
<b>9. ANEXO</b> .....	<b>32</b>

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHÓLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	3 de 48

## 1. OBJETIVO

Esta guía tiene por objeto describir la metodología para verificación y/o validación de un método analítico.

## 2. ALCANCE

Esta guía aplica para el grupo Laboratorio Físicoquímico de Alimentos y Bebidas Alcohólicas del Laboratorio Departamental de Salud Pública de Santander.

## 3. RESPONSABILIDADES

El Líder del Grupo laboratorio y el Líder Técnico son los encargados de asegurar el cumplimiento del procedimiento y su permanente actualización.

## 4. DEFINICIONES

- **BLANCO DE REACTIVOS:** Agua desionizada libre del analito de interés con todos los reactivos utilizados en el método de análisis y sometida a las mismas condiciones y al mismo procedimiento que las muestras reales y los estándares. El resultado de este análisis se emplea en el control de calidad analítico.
- **BLANCO FORTIFICADO Ó ESTÁNDAR DE CONTROL:** Solución estándar que se prepara a partir de material de referencia (MR) o material de referencia certificado (MRC) y que se analiza y evalúa como muestra. El resultado de este análisis se emplea en el control de calidad analítico.
- **CARTAS DE CONTROL:** Son herramientas estadísticas que se emplean para controlar y evaluar el comportamiento de las mediciones de un mensurando a lo largo del tiempo. Se definen como “una representación gráfica de los datos del análisis, de tal modo que la variabilidad de los resultados se compara con la variabilidad promedio dentro de grupos pequeños y arbitrarios de los datos de la prueba”.
- **CC $\alpha$  O LÍMITE DE DECISIÓN:** En el contexto de la decisión 2002/6 57/CE, límite en el cual y a partir del cual se puede concluir con una probabilidad de error  $\alpha$  que una muestra no es conforme. En el caso de sustancias con límite 0, CC $\alpha$  es el nivel de concentración más bajo al cual un método puede discriminar si la sustancia identificada está presente con una probabilidad

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHÓLICAS</b> <b>LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	4 de 48

estadística de  $(1-\alpha)$ . En el caso de sustancias con un LMR establecido, el  $CC\alpha$  es la concentración por encima de la cual se puede decidir que el contenido de la sustancia identificada está por encima del LMR con una probabilidad estadística de  $(1-\alpha)$ .

- CC $\beta$  O CAPACIDAD DE DECISIÓN:** Contenido mínimo de la sustancia que puede ser detectado, identificado o cuantificado en una muestra, con una probabilidad de error  $\beta$ . En el caso de sustancias para las que no se ha establecido un límite permitido, la capacidad de detección es la concentración mínima en la que un método puede detectar muestras realmente contaminadas con una certeza estadística de  $1-\beta$ . En el caso de sustancias para las que se ha establecido un límite permitido, la capacidad de detección es la concentración en la que un método puede detectar límites de concentración permitidos con una certeza estadística de  $(1-\beta)$ .
- CONDICIONES DE PRECISION INTERMEDIA DE MEDICION:** Condiciones de medición, de un conjunto de condiciones que incluye el mismo procedimiento, de medición, la misma ubicación, y replicar las mediciones en los mismos o similares objetos, en un periodo extendido tiempo, pero puede incluir otras condiciones que involucren cambios.
- CONDICIONES DE REPETIBILIDAD DE MEDICION:** Condiciones de medición, de un conjunto de condiciones que incluye el mismo procedimiento de medición, mismos operadores, e mismo sistema de medición, las mismas condiciones de funcionamiento y la misma ubicación, y replicar las mediciones en los mismos o similares objetos en un corto periodo de tiempo.
- CONDICIONES DE REPRODUCIBILIDAD DE MEDICION:** Condiciones de medición, de un conjunto de condiciones que incluye diferentes ubicaciones, operadores, sistemas de medición, y replicar las mediciones en los mismos o similares objetos.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	5 de 48

- **CONTROL DE CALIDAD ANALÍTICO:** Aplicación rutinaria de procedimientos basados en la estadística para evaluar y controlar la exactitud y precisión de los resultados.
- **CRITERIOS DE CONFIANZA, ATRIBUTOS O PARÁMETROS DE DESEMPEÑO:** Información mínima que puede clarificar la validez, confiabilidad, y/ o significancia de los resultados obtenidos de la aplicación de una metodología de ensayo (rango de trabajo, límite de detección, incertidumbre, precisión, exactitud, entre otros).
- **CURVA DE CALIBRACIÓN:** expresión de la relación entre una indicación y el valor medido correspondiente.
- **DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA REPETIBILIDAD:** Es la desviación estándar de los resultados de los análisis obtenidos bajo condiciones de repetibilidad.  
**Nota:** Es una medida de dispersión de la distribución de los resultados de los análisis bajo condiciones de repetibilidad. Similarmente, variación de repetibilidad y coeficiente de variación de repetibilidad se pueden definir y usar como medidas de dispersión de los resultados de análisis bajo condiciones de repetibilidad
- **DESVIACION ESTANDAR DE LA REPRODUCIBILIDAD:** La desviación estándar de los resultados de análisis obtenidos bajo condiciones de reproducibilidad.  
**Nota:** Ésta es una medida de dispersión de la distribución de resultados de análisis bajo condiciones de reproducibilidad. Similarmente la variación de reproducibilidad y coeficiente de reproducibilidad se podría definir y usar como medidas de dispersión de resultados de análisis bajo condiciones de reproducibilidad.
- **DESVIACIÓN ESTÁNDAR(S):** estadístico básico que indica la dispersión o variabilidad de los resultados.
- **DESVIACION ESTANDAR:** Es la medida de cómo se dispersan los valores alrededor de la media en la distribución de valores.
- **DETERMINACIÓN DEL BLANCO DE REACTIVO:** Procedimiento analítico completo aplicado sin la porción de ensayo o utilizando una cantidad equivalente de disolvente adecuado en lugar de la porción de ensayo.
- **DUPLICADO DE MATRIZ FORTIFICADA:** muestra procesada por duplicado, a la cual se le agregan cantidades conocidas de un mensurando por réplica, y se analizan de igual manera que las muestras rutinarias. Tiene como finalidad determinar si la matriz contribuye al sesgo de los resultados analíticos.
- **DUPLICADO DE MATRIZ O DE MUESTRA:** muestra procesada por duplicado. Las dos réplicas de la muestra se denominan R1 y R2, y son analizadas por separado, aplicando el procedimiento analítico en idénticas condiciones. Tiene como finalidad determinar la precisión asociada con el procedimiento en
- **ERROR ALEATORIO DE MEDIDA:** Componente del error de medida que, en mediciones repetidas varía de manera impredecible  
**Nota 1:** El valor de referencia para un error aleatorio es la medida que se obtendría de un número infinito de mediciones repetidas del mismo mensurando.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	6 de 48

**Nota 2:** Los errores aleatorios de un conjunto de mediciones repetidas forman una distribución que pueden representarse por su esperanza matemática, generalmente nula y por su varianza.

**Nota 3:** El error aleatorio es igual a la diferencia entre el error de medida y el error sistemático.

- **ERROR DE MEDIDA:** Diferencia entre un valor medido de una magnitud y un valor de referencia.

**Nota 1:** El concepto de error de medida puede emplearse: a) cuando exista un único valor de referencia, como en el caso de realizar una calibración mediante un patrón cuyo valor medido tenga una incertidumbre de medida despreciable, o cuando se toma un valor convencional, en cuyo caso el error es conocido; b) cuando el mensurando se supone representado por un valor verdadero único o por un conjunto de valores verdaderos, de amplitud despreciable, en cuyo caso el error es desconocido.

**Nota 2:** Conviene no confundir el error de medida con un error en la producción o con un error humano

- **ERROR SISTEMÁTICO DE MEDIDA:** componente del error de medida que, en mediciones repetidas, permanece constante o varía de manera predecible. Denotan una tendencia sistemática de los resultados a ser mayores o menores que el valor verdadero. Este tipo de errores son estimados por la exactitud..

**Nota 1:** El error de referencia para un error sistemático es un valor verdadero, un valor medido de un patrón cuya incertidumbre de medida es despreciable, o un valor convencional de una magnitud.

**Nota 2:** El valor sistemático y sus causas pueden ser conocidas o no. Para compensar un error sistemático conocido puede aplicarse una corrección .

**Nota 3:** El error sistemático es igual a la diferencia entre el error de medida y el error sistemático.

- **EVALUACIÓN DE ROBUSTEZ:** Estudio Inter laboratorio para comprobar el funcionamiento de un proceso analítico cuando se realizan pequeños cambios en el medio ambiente y/o condiciones operativas, semejantes a aquellos que probablemente surjan en diferentes medios ambientes de análisis. La evaluación de robustez permite obtener información de los efectos producidos por cambios menores, en forma rápida y sistemática.
- **EXACTITUD (DEL INSTRUMENTO DE MEDIDA):** Es la capacidad de un instrumento de medida para dar respuestas a un valor verdadero.  
**Nota:** en este contexto, la exactitud es un concepto cualitativo.
- **EXACTITUD O EXACTITUD DE MEDIDAD:** Proximidad entre un valor medido y un valor verdadero de mensurando.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	7 de 48

**Nota 1:** El concepto “exactitud de medida” no es una magnitud y no se expresa numéricamente. Se dice que una edición es más exacta cuando más pequeño es el valor de medida

**Nota 2:** El término “exactitud de medida” no debe utilizarse en lugar de veracidad de medida, al igual que el término “precisión de medida” tampoco debe utilizarse en lugar de “exactitud de medida” ya que esta última incluye ambos conceptos.

- **HOMOCEASTICIDAD:** Propiedad del modelo de regresión lineal en donde la varianza de los errores es homogénea a lo largo del rango de concentración (variable independiente). Si la varianza no es homogénea el sistema es heterocedástico.
- **INCERTIDUMBRE (O INCERTIDUMBRE DE MEDIDA):** Parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un mensurando, a partir de la información que se utiliza.

**Nota 1:** La incertidumbre de medida incluye componentes procedentes de efectos sistemáticos tales como componentes asociadas a correcciones y valores asignados a patrones, así como la incertidumbre debida a la definición. Algunas veces no se corrigen los efectos sistemáticos estimados y en su lugar se tratan como componentes de incertidumbre.

**Nota 2:** El parámetro puede ser, por ejemplo, una desviación típica, en cuyo caso se denomina incertidumbre típica de medida (o un múltiplo de ella), o la semiamplitud de un intervalo con una probabilidad de cobertura determinada.

**Nota 3:** En general, la incertidumbre de medida incluye numerosos componentes. Algunas pueden calcularse mediante una evaluación tipo A de la incertidumbre de medida, a partir de la distribución estadística de los valores que proceden de las series de mediciones y pueden caracterizarse por desviaciones típicas. Las otras componentes, que pueden calcularse mediante una evaluación tipo B de la incertidumbre de medida, pueden caracterizarse también por desviaciones típicas, evaluadas a partir de funciones de densidad de probabilidad basadas en la experiencia u otra información.

**Nota 4:** En general, para una información dada, se sobrentiende que la incertidumbre de medida está asociada a un valor determinado atribuido al mensurando. Por tanto, una modificación de este valor supone una modificación de la incertidumbre asociada.

- **INFORME DE VALIDACIÓN/VERIFICACIÓN:** Documento en el que se describe clara y detalladamente los resultados del trabajo de ensayo desarrollado para determinar los criterios de confianza, atributos o parámetros de desempeño de un método de ensayo.
- **INTERLABORATORIOS:** Ejercicios de análisis de muestras desconocidas distribuidas entre diferentes laboratorios de ensayo para comparar resultados y evaluar competencia técnica de los laboratorios participantes.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	8 de 48

- **INTERVALO DE CONFIANZA:** Intervalo dentro del cual se supone de manera razonable que se encuentra el valor verdadero. Rango en el cual se evalúa el error en la medición.
- **INTERVALO DE MEDIDA:** Conjunto de los valores de magnitudes de una misma naturaleza que un instrumento o sistema desmedida dado, puede medir con una incertidumbre instrumental especificada, en unas condiciones determinadas.
- **LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN (LC):** es la menor concentración o cantidad de mensurando de una muestra que puede ser cuantificada, con aceptable precisión y exactitud bajo las condiciones experimentales establecidas.  
Para el cálculo del límite de cuantificación se aplicará la siguiente relación, la cual es una función proporcional del valor obtenido para el LD:

$$LC = K \times LD$$

Donde: *LC* = Límite de cuantificación del método

*LD* = Límite de Detección del método

*K* = Factor multiplicativo comprendido entre 3 y 20 veces el límite de detección del método y que depende de la técnica empleada.

- **LÍMITE DE CUANTIFICACION:** Es el nivel más bajo de mensurando que puede ser determinado con un desempeño aceptable.
- **LÍMITE DE DETECCIÓN DEL MÉTODO (LD):** concentración más baja del mensurando que puede ser determinada con un nivel aceptable de incertidumbre por un método específico y con un equipo determinado.
- **LÍMITE DE DETECCIÓN:** Valor medido, obtenido mediante un procedimiento de medida dado, con una probabilidad  $\beta$  de declarar erróneamente la ausencia de un constituyente en un material dada una probabilidad  $\alpha$ , a de declarar erróneamente su presencia.

**Nota 1:** La IUPAC encomienda por defecto los valores de  $\alpha$  y  $\beta$  iguales a 0,05.

**Nota 2:** En inglés algunas veces se usa la abreviatura LOD.

**Nota 3:** No debe utilizarse el término "sensibilidad" en lugar de "límite de detección".

- **LÍMITE MÁXIMO (LM, O NIVEL MÁXIMO NM)** Es la máxima concentración de una determinada sustancia en un alimento que es permitida legalmente o se reconozca como admisible. En el contexto de los residuos de medicamentos veterinarios y de los pesticidas, es usual el uso de las siglas LMR para Límite Máximo de Residuos.
- **LÍMITE MÍNIMO DE FUNCIONAMIENTO EXIGIDO:** Contenido mínimo de un mensurando en una muestra que debe ser detectado y confirmado. Sirve para armonizar el funcionamiento analítico de los métodos aplicables a las sustancias para las que no se ha establecido un límite permitido.
- **LINEALIDAD:** Se refiere a la proporcionalidad directa entre la concentración y la señal producida por el instrumento. Sus resultados son utilizados para calcular la curva de regresión usando el método de mínimos cuadrados.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	9 de 48

**Nota:** El rango lineal es por inferencia del rango de concentraciones de la sustancia en el cual el método da resultados del análisis proporcional a la concentración de la sustancia.

- **MATERIAL DE MUESTRA ENRIQUECIDO:** Muestra enriquecida con una cantidad conocida de mensurando que debe detectarse.
- **MATERIAL DE REFERENCIA (MR):** 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.

**Nota 1:** El examen de una propiedad cualitativa comprende la asignación de un valor a dicha propiedad y de una incertidumbre asociada. Esta incertidumbre no es una incertidumbre de medida.

**Nota 2:** Los materiales de referencia con o sin valores asignados pueden servir para controlar la precisión de la medida mientras que únicamente los materiales con valores asignados pueden utilizarse para la calibración o control de la veracidad de medida.

**Nota 3:** Los materiales de referencia comprenden materiales que representan tanto magnitudes como propiedades cualitativas.

**Nota 4:** Algunas veces un material, de referencia se incorpora, a un dispositivo fabricado especialmente.

**Nota 5:** Algunos materiales de referencia tienen valores asignados, que son metrológicamente trazables a una unidad de medida fuera de un sistema de unidades.

**Nota 6:** En una medición dada, un material de referencia puede utilizarse únicamente para calibración o para el aseguramiento de la calidad.

**Nota 7:** Dentro de las especificaciones de un material de referencia conviene incluir su trazabilidad, su origen y el proceso seguido.

- **MATERIAL DE REFERENCIA CERTIFICADO (MRC):** material de referencia acompañado por la documentación emitida por un organismo autorizado que proporciona uno o varios valores de propiedades especificadas, con incertidumbre y trazabilidades asociadas, empleando procedimientos válidos.
- **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.

**Nota 1:** La "documentación" mencionada se proporciona en forma de "certificado" (Guía ISO 31:2000).

**Nota 2:** Procedimientos para la producción y certificación de materiales de referencia certificados pueden encontrarse, por ejemplo, en las Guías ISO 34 e ISO 35.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	10 de 48

**Nota 3:** En esta definición, el término "incertidumbre" se refiere tanto a la "incertidumbre de la medida" como a la incertidumbre asociada al valor de la propiedad cualitativa, tal como su identidad y secuencia. El término "trazabilidad" incluye tanto la trazabilidad metrológica del valor de la magnitud como la trazabilidad del valor de la propiedad cualitativa".

**Nota 4:** Los valores de las magnitudes especificadas de los materiales de referencia certificados requieren una trazabilidad metrológica con una incertidumbre de medida asociada

- **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.

**Nota 1:** El examen de una propiedad cualitativa comprende la asignación de un valor a dicha propiedad y de una incertidumbre asociada. Esta incertidumbre no es una incertidumbre de medida.

**Nota 2:** Los materiales de referencia con o sin valores asignados pueden servir para controlar la precisión de la medida mientras que únicamente los materiales con valores asignados pueden utilizarse para la calibración o control de la veracidad de medida.

**Nota 3:** Los materiales de referencia comprenden materiales que representan tanto magnitudes como propiedades cualitativas.

**Nota 4:** Algunas veces un material, de referencia se incorpora, a un dispositivo fabricado especialmente.

**Nota 5:** Algunos materiales de referencia tienen valores asignados, que son metrológicamente trazables a una unidad de medida fuera de un sistema de unidades.

**Nota 6:** En una medición dada, un material de referencia puede utilizarse únicamente para calibración o para el aseguramiento de la calidad.

**Nota 7:** Dentro de las especificaciones de un material de referencia conviene incluir su trazabilidad, su origen y el proceso seguido.

- **MATRIZ BLANCO:** Porción de muestra de ensayo que no contiene el mensurando de interés
- **MEDICIÓN:** Proceso que consiste en obtener experimentalmente uno o varios valores que pueden atribuirse razonablemente a una magnitud.

**Nota 1:** Las mediciones no son de aplicación a las propiedades cualitativas.

**Nota 2:** Una medición supone una comparación de magnitudes o el conteo de entidades.

**Nota 3:** Una medición supone una descripción de la magnitud compatible con el uso previsto de un resultado de medida, un procedimiento de medida y un sistema de medida calibrado conforme a un procedimiento de medida especificado, incluyendo las condiciones de medida.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	11 de 48

- MENSURANDO:** Magnitud que se desea medir

**Nota 1:** La especificación de un mensurando requiere el conocimiento de la naturaleza de la magnitud y la descripción del estado del fenómeno, cuerpo o sustancia cuya magnitud es una propiedad, incluyendo las componentes pertinentes y las entidades químicas involucradas.

**Nota 2:** En la segunda edición del VIM y en IEC 60050-300:2001, el mensurando está definido, como "magnitud particular sujeta a medición"

**Nota 3:** La medición, incluyendo el sistema de medida y las condiciones bajo las cuales se realiza ésta, podría alterar el fenómeno, cuerpo o sustancia de tal forma que la magnitud bajo medición difiriera del mensurando. En este caso sería necesario efectuar la corrección apropiada.

**Nota 4:** En química, la "sustancia a analizar, el "mensurando", o el nombre de la sustancia o compuesto, se emplean algunas veces en lugar de "mensurando". Esta práctica es errónea debido a que estos términos no. se refieren a magnitudes.
- METODO CUALITATIVO:** Método analítico que identifica una sustancia basándose en sus propiedades químicas, biológicas o físicas.
- METODO CUANTITATIVO:** Método analítico que determina la cantidad o la fracción de la masa de una sustancia de forma que pueda expresarse como valor numérico de unidades apropiadas.
- METODO DE CRIBADO:** Métodos utilizados para detectar la presencia de una sustancia, o tipo de sustancias, al nivel de interés. Estos métodos permiten tratar un elevado número de muestras y se utilizan para cribar o analizar grandes cantidades de muestras en busca de posibles resultados no conformes. Están diseñados específicamente para evitar resultados de falso conforme.
- METODO DE MEDIDA:** Descripción genérica de la secuencia lógica de operaciones utilizadas en una medición.

**Nota:** Los métodos de medida pueden clasificarse de varias maneras como método de sustitución, método diferencial, método de cero; o método directo o indirecto.
- PRECISION (O PRECISIÓN DE MEDIDA)** Proximidad entre las indicaciones o los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones especificadas.

**Nota 1:** Es habitual que la precisión de una medida se exprese numéricamente mediante medidas de dispersión tales como la desviación típica, la varianza o el coeficiente de variación bajo las condiciones especificadas.

**Nota 2:** Las "condiciones especificadas" pueden ser condiciones de repetibilidad, condiciones de precisión intermedia o condiciones de reproducibilidad.

**Nota 3:** La precisión se utiliza para definir la repetitividad de medida, la precisión intermedia y la reproducibilidad.

**Nota 4:** Con frecuencia "precisión de medida" se utiliza erróneamente, en lugar de exactitud de medida

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	12 de 48

- **PRECISIÓN INTERMEDIA:** Precisión de medición bajo un conjunto de condiciones de precisión intermedia.
- **PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN:** Descripción detallada de una medición conforme a uno o más principios de medida y a un método de medida dado, basado en un modelo de medida y que incluye los cálculos necesarios para obtener un resultado de medida.  
**Nota 1:** Un procedimiento de medida se documenta habitualmente con suficiente detalle para que un operador pueda realizar una medición  
**Nota 2:** Un procedimiento de medida puede incluir una incertidumbre de medida objetivo.
- **RECUPERACIÓN:** Porcentaje de la concentración real de una sustancia, recuperada durante el procedimiento analítico.
- **REPETIBILIDAD (O REPETIBILIDAD DE MEDIDA):** Precisión de medición bajo un conjunto de condiciones de repetibilidad.
- **REPETIBILIDAD DE UN INSTRUMENTO DE MEDICIÓN:** Es la capacidad que tiene un instrumento de medición para brindar señales similares cercanas a las aplicaciones repetidas del mismo analizado bajo las mismas condiciones de medidas
- **REPETIBILIDAD:** Refleja la precisión de un método, cuando se desarrolla bajo las mismas condiciones, utilizando la misma muestra, analizada por el mismo analista, en los mismos equipos y reactivos y durante una misma sesión de trabajo.
- **REPRODUCIBILIDAD:** precisión de medida bajo un conjunto de condiciones de reproducibilidad (medición, dentro de un conjunto de condiciones que incluye diferentes lugares, operadores, sistemas de medición y mediciones repetidas de los mismos objetos u objetos similares).
- **RESULTADO DE UNA MEDIDA (O RESULTADO DE UNA MEDICIÓN):** Conjunto de valores de una magnitud atribuidos a un mensurando, acompañados de cualquier otra información relevante disponible.  
**Nota 1:** Un resultado de medida contiene generalmente información relevante sobre el conjunto de valores de una magnitud- Algunos de ellos representan el mensurando mejor que otros. Esto puede representarse como una función de densidad de probabilidad (FDP).  
**Nota 2:** El resultado de una medición se expresa generalmente como un valor medido único y una incertidumbre de medida Si la incertidumbre de medida se considera despreciable para un determinado fin, el resultado de medida puede expresarse como un único valor medido de la magnitud. En muchos campos ésta es la forma habitual de expresar el resultado de medida  
**Nota 3:** En la bibliografía tradicional y en la edición precedente del VIM. el término resultado de medida estaba definido como un valor atribuido al mensurando, y podía

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	13 de 48

entenderse como indicación, resultado no corregido o resultado corregido, según el contexto.

- **SELECTIVIDAD (O SELECTIVIDAD DE UN SISTEMA DE MEDIDA)** Propiedad de un sistema de medida, empleando un procedimiento de medida especificado, por la que el sistema proporciona valores medidos para uno o varios mensurando, que son independientes de otros mensurando o de otras magnitudes existentes en el fenómeno, cuerpo o sustancia en estudio.

**Nota 1:** En química las magnitudes medidas comprenden frecuentemente diferentes componentes en el sistema objeto de medida y estas magnitudes no son necesariamente de la misma naturaleza.

**Nota 2:** En química, la selectividad de un sistema de medida generalmente se obtiene para magnitudes con componentes, seleccionadas en concentraciones con intervalos determinados

**Nota 3:** El concepto de selectividad utilizado en física es similar en algunos aspectos al de especificidad, tal como algunas veces se utiliza en química.

- **SELECTIVIDAD-ESPECIFICIDAD:** Propiedad del método de producir una respuesta medible debida solo a la presencia del mensurando de interés.
- **SENSIBILIDAD (O SENSIBILIDAD DE UN SISTEMA DE MEDIDA):** Cociente entre la variación de una indicación de un sistema de medida y la variación correspondiente del valor de la magnitud medida

**Nota 1:** La sensibilidad puede depender del valor de la magnitud de medida

**Nota 2:** La variación del valor de la magnitud medida debe ser grande en comparación con la resolución

- **TRAZABILIDAD (O RASTRAEABILIDAD):** Es la propiedad de un resultado de una medida o alar de un estándar por el cual se puede relacionar, con la incertidumbre establecida, a referencias establecidas, usualmente normas nacionales e internacionales, es decir mediante una cadena ininterrumpida de comparaciones

**Nota:** Los estándares a los que se refieren aquí son los estándares de medición, no las normas o estándares escritos.

- **TRAZABILIDAD METROLÓGICA:** Propiedad del resultado de un resultado de medida por la cual el resultado puede relacionarse con una referencia mediante una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a la incertidumbre de medida.
- **VALIDACIÓN:** Verificación de que los requisitos especificados son adecuados para un uso previsto.
- **VALOR ACEPTADO:** Valor usado como referencia [ASTM 456-83].
- **VALOR CONVENCIONAL (O VALOR CONVENCIONAL DE UNA MAGNITUD):** Valor asignado a una magnitud, mediante acuerdo, para para un determinado propósito.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	14 de 48

**Nota 1:** Habitualmente se utiliza para este concepto el término “valor convencionalmente verdadero”, aunque se desaconseja su uso.

**Nota 2:** Algunas veces, un valor convencional es un estimado de un valor verdadero.

**Nota 3:** El valor convencional se considera generalmente asociado a una incertidumbre de medida convenientemente pequeña, incluso nula.

- **VALOR DE REFERENCIA (O VALOR DE REFERENCIA DE UNA MAGNITUD):** Valor de una magnitud que sirve como base de comparación de valores de magnitudes de la misma naturaleza.

**Nota 1:** El valor de referencia puede ser un valor verdadero de un mensurando, en cuyo caso es desconocido, o un valor convencional, en cuyo caso es conocido

**Nota 2:** Un valor de referencia con su incertidumbre de medida asociada habitualmente se refiere a:

- Un material, por ejemplo, un material de referencia certificado.
- Un dispositivo, por ejemplo, un láser estabilizado.
- Un procedimiento de medida de referencia.
- Una comparación de patrones de medida

- **VALOR O VALOR DE UNA MAGNITUD.** Conjunto formado por un número y una referencia, que constituye la expresión cuantitativa de una magnitud.

**Nota 1:** Según el tipo de referencia, el valor de una magnitud puede ser:

- El producto de un número y una unidad de medida (La unidad uno generalmente no se indica para las magnitudes adimensionales).
- Un número y la referencia a un procedimiento de medida.
- Un número y un material de referencia

**Nota 2:** El valor de una magnitud puede representarse de varias maneras.

- **VALOR VERDADERO (O VALOR VERDADERO DE UNA MAGNITUD)** Valor de una magnitud compatible con la definición de la magnitud.

**Nota 1:** En el enfoque en torno al concepto de error, el valor verdadero de la magnitud se considera único y, en la práctica, imposible de conocer en la descripción de la medición. El enfoque en torno al concepto, de incertidumbre, consiste en reconocer que, debido a la cantidad de detalles incompletos inherentes a la definición de una magnitud, no existe un único valor verdadero compatible con la definición, sino más bien un conjunto de valores verdaderos compatibles con ella. Sin embargo, este conjunto de valores es, en principio, imposible de conocer en la práctica. Otros planteamientos no contemplan el concepto de valor verdadero de una magnitud y se apoyan en el concepto de compatibilidad mitológica de resultados de medida para evaluar la validez de los resultados de medida.

**Nota 2:** En particular, para las constantes fundamentales se considera que la magnitud tiene un único valor verdadero.

**Nota 3:** Cuando la incertidumbre debida, a la definición del mensurando sea despreciable con respecto a otras componentes de la incertidumbre de medida,

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

puede considerarse que el mensurando tiene un valor verdadero "esencialmente único". Éste es el enfoque de la GUM, en la cual el término "verdadero" se considera redundante.

- **VERIFICACION:** Aportación de evidencia objetiva de que un elemento dado satisface los requisitos especificados

**Nota 1:** Cuando sea necesario, es conveniente tener en cuenta la incertidumbre de medida.

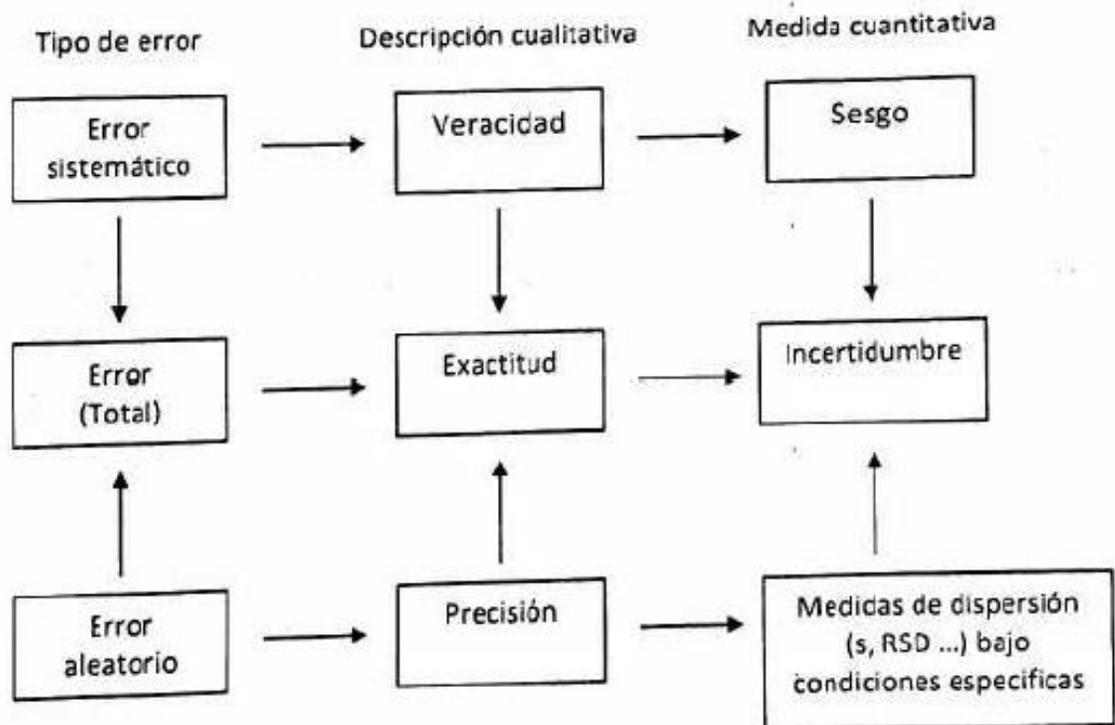
- **VERACIDAD (O VERACIDAD DE MEDIDA):** Proximidad entre la media de un número infinito de valores medidos repetidos y un valor de referencia.

**Nota 1:** La veracidad de medida no es una magnitud y no puede expresarse numéricamente, aunque la norma ISO 5725 especifica formas de expresar dicha proximidad.

**Nota 2:** La veracidad de medida está inversamente relacionada con el error sistemático, pero no está relacionada con el error aleatorio (Ver figura 1).

**Nota 3:** No debe utilizarse el término exactitud de medida en lugar de "veracidad de medida" y viceversa.

**Figura 1.**  
Definiciones derivadas del error para medidas cualitativas y cuantitativas



Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	16 de 48

#### 4.1 Siglas

**AOAC:** AOAC INTERNATIONAL: Association of Official Analytical Chemists.

**ISO:** International Standardization Organization

**IEC:** International Electrotechnical Commission.

**ICH:** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

**IUPAC:** International Union of Pure and Applied Chemistry.

**QUAM:** Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement

**VIM:** International Vocabulary of basic and general terms in Metrology

#### 5. CONDICIONES GENERALES

La planificación y grado de control sobre los factores que influyen en los análisis deberán ser establecidos antes del inicio del estudio y mantenidos rigurosamente a lo largo del mismo.

En lo posible el experimento deberá ser realizado por el mismo analista usando el mismo equipo, aparatos y reactivos químicos.

En caso de que no exista formato asociado a la metodología, los datos pertinentes a la validación o verificación deben ser consignados en el formato Hoja de trabajo para datos primario

#### 5.2. Criterios de verificación

- Selección del método a verificar: tener en cuenta el tipo de muestra, los equipos y materiales requeridos y disponibles. Si el método seleccionado es normalizado se debe asegurar el acceso y la disponibilidad de consulta virtual o en físico de la versión oficial del método de referencia.
- Los instrumentos de medición y auxiliares necesarios para aplicar la verificación de los métodos analíticos deben contar con las intervenciones metrológicas vigentes según aplique (mantenimiento, calibración, calificación) según indique el cronograma de intervenciones metrológicas.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	17 de 48

- Conocimiento del procedimiento de análisis, los cuales se encuentran disponibles en los manuales de método de ensayo, el analista que realizará la verificación debe conocer el principio del método objeto de estudio y el funcionamiento de los equipos de medición que se van a utilizar.
- En caso de que alguna de las condiciones se desvíe o se detecte alguna inconsistencia o faltante, los profesionales deben informar al líder técnico y abstenerse de desarrollar el ejercicio hasta cuando se cumplan todos los requisitos para ejecutar el diseño planificado.
- Un prerrequisito esencial para el éxito de la validación es la disponibilidad de muestras-matrices estables, homogéneas y en la cantidad suficiente para ser militado a lo largo del estudio de validación.

## 6. PROCEDIMIENTOS DE VERIFICACIÓN ESPECÍFICOS

### 6.1. Establecimiento del alcance de la validación

Se diferencian tres casos, en los que la dificultad de la validación aumenta del primero al tercero:

- Se trata de un método de ensayo estandarizado y normalizado, que se aplica exactamente como está descrito en la norma.
- Se trata de una modificación a un método de ensayo normalizado, por ejemplo, se hicieron modificaciones a los métodos descritos en la norma que pueden tener una repercusión sobre la calidad de los resultados. Ejemplos: un método de extracción diferente, otra matriz.
- Se trata de un método de ensayo interno, elaborado en el laboratorio y que no se encuentra en normas u otras colecciones de métodos.

La validación en los casos descritos tiene objetivos distintos y, por lo tanto, diferentes puntos esenciales. (ver tabla 1).

**Tabla 1.**

Objetivos de la validación/verificación según el tipo de procedimiento de ensayo

Método de ensayo	Objetivos de la verificación/validación
Caso 1: método normalizado	Comprobación de que el laboratorio domina el ensayo y lo utiliza correctamente

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	18 de 48

Caso 2: modificación de un método normalizado	Comprobación de que la repetibilidad, la reproducibilidad, la precisión intermedia y la exactitud del método original no dependen de la modificación introducida y que el laboratorio domina el ensayo y lo utiliza correctamente.
Caso 3: método Interno	Comprobación de que el método tiene la repetibilidad, la reproducibilidad, la precisión intermedia y la exactitud Suficientes para el objetivo de aplicación y que el laboratorio domina el ensayo y lo realiza correctamente.

**Tabla 2.**

Alcance de la validación según el tipo de procedimiento de prueba

Método de ensayo	Parámetros estadísticos recomendados / medidas de verificación/ validación
Caso 1: método normalizado	<ol style="list-style-type: none"> <li>Comprobación del cumplimiento de los parámetros estadísticos, p ej. Incertidumbre de los resultados, repetibilidad, exactitud, límite de detección (siempre y cuando se indiquen en la norma).</li> <li>Elaboración de una carta de control analizando un material de referencia.</li> <li>Participación en ensayos interlaboratorios.</li> </ol>
Caso 2: Modificación de un método normalizado	<p>Además de lo indicado para el caso 1 de esta Tabla, probar parámetros estadísticos determinados, Los parámetros que vienen al caso determinar, para el caso de química analítica, son.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalo de trabajo / linealidad</li> <li>Recuperación</li> <li>Robustez</li> <li>Especificidad</li> <li>Reproducibilidad</li> </ul> <p>Estos deben determinarse solamente cuando a juicio profesional es de esperarse un posible efecto debido a una modificación del método de ensayo.</p>
Caso 3: Método interno	<ol style="list-style-type: none"> <li>Además de lo indicado para el caso 1 de esta Tabla, probar todos los parámetros estadísticos Posibles. Los parámetros que vienen al caso determinar, para el caso de química analítica, son. <ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalo de trabajo / linealidad</li> <li>Recuperación</li> <li>Robustez</li> <li>Especificidad</li> <li>Reproducibilidad</li> <li>Selectividad</li> <li>Repetibilidad.</li> <li>Precisión intermedia</li> <li>Exactitud</li> </ul> </li> </ol>

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Límite de detección</li> <li>• Límite de cuantificación</li> <li>• Sensibilidad cruzada frente a las interferencias provenientes de la matriz de la muestra o del objeto de ensayo</li> <li>• Incertidumbre de los resultados.</li> </ul>
--	--

Para el caso 2, debe considerarse que un cambio en un parámetro del método tiene influencia en los resultados, para los cual debe realizarse la validación del desempeño Un ejemplo se muestra en la tabla 3

**Tabla 3.**

Efecto de modificaciones al método de ensayo sobre los parámetros a determinar

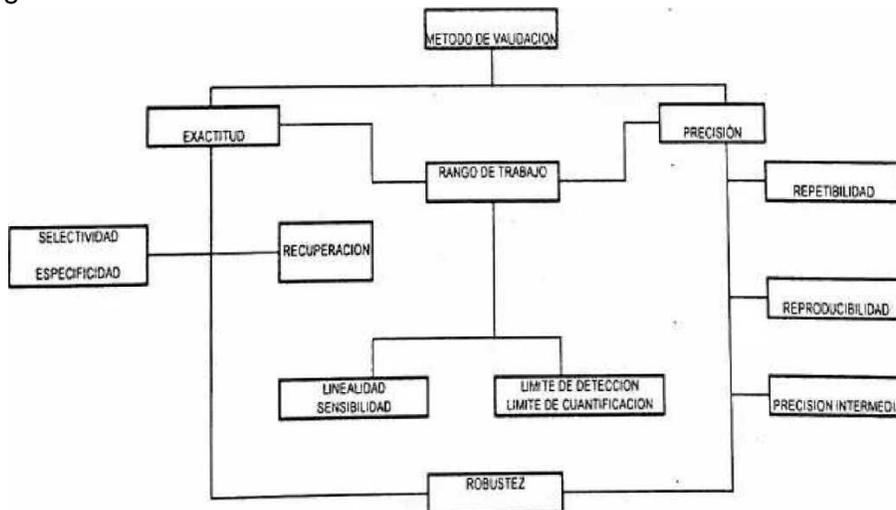
Modificación	Ejemplos de los posibles efectos sobre:
Método de extracción	Porcentaje de recuperación
Matriz de la muestra	Especificidad, porcentaje de recuperación
Cambios en el pH	Robustez
Cambio de operador	Repetibilidad' Limite de detección- exactitud (sesgo)
Detección	Intervalo de trabajo / linealidad, eventualmente especificidad.

En caso de evidenciar que se requiere complementar un informe de validación ya realizado este se elaborará un anexo al informe identificado dentro del numeral Objetivo y Alcance del Método, y debe contener todo lo especificado en el numeral .6.3.1.1 del presente procedimiento

## 6.2. Esquema general de la validación

### Ilustración 1.

Esquema general de la validación



Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

 <p>República de Colombia DEPARTAMENTO DE SALUD Gobernación de Santander</p>	<p><b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b></p>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	20 de 48

Este esquema representa los parámetros que se deben conocer de un método analítico para evaluar su desempeño.

NOTA: Cuando se considere necesario se puede aplicar un test de eliminación de outliers y de esta manera poder seleccionar los mejores datos que quedaran incluidos en la validación. Los test de Dixon y Grubbs son utilizados para este propósito y pueden ser utilizados para dicha evaluación los cuales son descritos en el Anexo B.

### 6.3. Rango de Trabajo (En sistema o en método de acuerdo al desarrollo del método, fuentes bibliográficas, etc.)

**6.3.1 Rango de trabajo en sistema:** Para caracterizar el rango de trabajo en sistema:

- Emplear soluciones de los estándares en solvente, de acuerdo al método
- Emplear como mínimo cinco (5) niveles de concentración (incluyendo el cero cuando sea posible) en la construcción de la curva. Para algunos mensurando o matrices es posible justificar el uso de menos niveles de concentración
- Se recomienda que los niveles de concentración estén uniformemente espaciados a lo largo del rango (o aproximadamente equidistantes), para evitar efectos de a planeamiento (Leverage)
- Las soluciones de calibración no deben ser preparadas como diluciones seriales sino que deben ser diluciones independientes de la misma solución stock.
- Se recomienda que el orden de análisis de los estándares de calibración sea aleatorio, para evitar efectos sistemáticos.
- Se recomienda que el intervalo escogido cubra el rango de concentración esperada en las muestras problema.
- Antes de la preparación de los patrones se debe efectuar el control de pureza de los solventes correspondientes, cuando se considere necesario

**Tabla 3.**  
**Rango de trabajo del sistema**

PARAMETRO	No DE MUESTRAS	ESTADÍSTICOS	CRITERIOS DE ACEPTACION
-----------	----------------	--------------	-------------------------

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	21 de 48

RANGO DE TRABAJO DEL SISTEMA	Mínimo: 5	Coeficiente de correlación (r)	r > 0.98
	Concentraciones (incluyendo el cero)	ANOVA	Los parámetros de la regresión, distintos al intercepto, deben ser significativamente diferentes de cero.
	Replicados: Mínimo 6	Prueba de Hipótesis sobre los parámetros del modelo	

La caracterización del rango de trabajo sigue el siguiente esquema:

- Graficar e Inspeccionar visualmente los puntos de calibración.
- Asegurar la relación existente entre la concentración y la respuesta instrumental. Esto se realiza examinando los estadísticos de la regresión, la gráfica de residuales del modelo escogido (lineal, cuadrático, transformación de variables, etc.) y la realización de una prueba estadística formal para la linealidad, Es necesario verificar también el cumplimiento del supuesto de homocedasticidad y evaluar el uso de técnicas de regresión ponderada.
- Describir la fórmula matemática de la curva seleccionada.

#### 6.3.1.1 Rango de trabajo en método:

- Para caracterizar el rango de trabajo en método:
- Preparar muestras de matriz blanco enriquecidas con concentraciones iguales a la curva de calibración del sistema.
- Seguir las mismas instrucciones dadas en 6.3.1. sobre la caracterización del rango de trabajo.

**Tabla 4.**  
**Linealidad del método**

PARAMETRO	No DE MUESTRAS	ESTADISTICOS	CRITERIOS DE ACEPTACION
LINEALIDAD DEL METODO	Mínimo: 5 concentraciones (incluyendo el cero)  Replicados: Mínimo 6	Coeficiente de correlación (r)  ANOVA  Prueba de Hipótesis sobre los parámetros	r > 0,95  Los parámetros de la regresión, distintos al intercepto, deben ser significativamente
Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	22 de 48

		del modelo	diferentes de cero.
--	--	------------	---------------------

### 6.3.2 Limite de detección y límite de cuantificación en sistema o en método

Dependiendo del procedimiento a validar, varias formas de aproximación para el cálculo del límite de detección y cuantificación son posibles, estas se relacionan a continuación.

Para las metodologías en las que se ha determinado el rango de trabajo, de acuerdo al numeral 7.3.1, se debe realizar la determinación de los límites de detección y cuantificación que les corresponda, es decir, si la cuantificación de las muestras se realiza con la curva de sistema o de método, solo se debe determinar los límites de sistema o de método, respectivamente. Luego de escoger el procedimiento más apropiado para determinar el límite de detección y cuantificación, este debe ser evaluado experimentalmente e incluido como soporte en el informe.

#### 6.3.2.1. Procedimiento basado en la relación señal - ruido.

Este procedimiento solo puede aplicarse a procedimientos donde se observe ruido en la línea base

¡La determinación de la relación señal ruido es realizada comparando mediciones de blancos y de estándar a bajas concentraciones del mensurando (o de muestras blanco fortificadas a bajas concentraciones del mensurando). Una relación 3:1 es considerada aceptable para estimar el límite de detección, una relación 10:1 es considerada aceptable para establecer el límite de cuantificación. Se debe realizar la medición a mínimo 10 muestras blancos para realizar el cálculo.

#### 6.3.2.2 Procedimiento basado en la desviación estándar de la respuesta y la pendiente.

Para la construcción de la recta de calibración en la región del límite de detección, seguir las mismas instrucciones dadas en 6.3.1. sobre la caracterización del rango de trabajo.

PARAMETRO	No DE MUESTRAS	ESTADISTICOS
LIMITE DE DETECCION	Mínimo 6 concentraciones, en el rango inferior de la	$3.3 \cdot \frac{s}{b}$

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS</b> <b>LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	23 de 48

LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN	curva de calibración	$10 \cdot \frac{s}{b}$
	<u>Replicados: Mínimo 3</u>	

Donde s es la desviación estándar de la respuesta y b la pendiente de la curva.

Para el cálculo de la desviación estándar de la respuesta se puede realizar varios procedimientos;

- Desviación estándar de los blancos. Realizar la medición a un número mínimo de 10 blancos, y calcular la desviación estándar de la respuesta.
- Desviación estándar residual de la recta de calibración en la región del límite de detección.
- Desviación estándar del intercepto de la recta de calibración construida en la región del límite de detección.

### 6.3.2.3 Procedimiento basado en el intervalo de predicción de la curva de calibración.

Para la construcción de la curva de calibración en la región del límite de detección, seguir las mismas instrucciones dadas en 6.3.1. sobre la caracterización del rango de trabajo.

## Ilustración 2.

### Predicción de la curva de calibración

PARAMETRO	No DE MUESTRAS	ESTADÍSTICOS
LÍMITE DE DETECCIÓN	Mínimo 6 concentraciones, en el rango inferior de la curva de calibración	$L_c$ $X_D$
LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN	Replicados: Mínimo 3	$RSD = \frac{S_{XQ}}{L_Q} = 0.1$

Para el cálculo del límite de detección ( $X_D$ ), se usan las siguientes ecuaciones, en donde se debe encontrar el valor de  $X_D$  que satisface la igualdad entre las ecuaciones 1 y 2.

$$(\text{ecuación 1}) = L_c = b_0 + t_{(1-\alpha, n-2)} \frac{s_y}{x} \left( 1 + \frac{1}{n} + \frac{(X_D - \bar{X})^2}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$x_{c=CC_{\alpha}} = \frac{L_c - b_0}{b_1}$$

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS</b> <b>LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	24 de 48

$$(ecuación 2) = Lc = b_0 + b_1 X_D - t_{(1-\beta, n-2)} \frac{s_{y/x}}{x} \left( 1 + \frac{1}{n} + \frac{(X_D - \bar{X})^2}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \right)^{\frac{1}{2}}$$

Donde:

$X_D = CC_\beta =$  Limite de detección

$X_C = CC_\alpha =$  Limite critico

$b_0 =$  intercepto de la curva de regresión

$b_1 =$  pendiente de la curva de regresión

$\alpha =$  nivel de significancia (tasa de error tipo I)

$\beta =$  nivel de significancia (tasa de error tipo II)

$n =$  número total de datos usados en la construcción de la curva de calibración

$S_{y/x} =$  desviación estándar residual de la curva de calibración

Para el cálculo del límite de cuantificación ( $X_Q$ ), se usan las siguientes ecuaciones:

$$RSD = \frac{S_{XQ}}{L_Q} = 0.1$$

$$S_Q = S_{y/x} \left( 1 + \frac{1}{n} + \frac{(X_D - \bar{X})^2}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$L_q = b_0 + b_1 x_Q$$

Donde:

$x_Q =$  Limite de cuantificación

$b_0 =$  intercepto de la curva de regresión

$b_1 =$  pendiente de la curva de regresión

$n =$  número total de datos usados en la construcción de la curva de calibración

$S_{y/x} =$  desviación estándar residual de la curva de calibración

$S_{XQ} =$  Desviacion estandra en  $Qx$  .

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	25 de 48

### 6.3.3 EXACTITUD: VERACIDAD (SESGO), REPETIBILIDAD Y PRECISION INTERMEDIA (REPRODUCIBILIDAD INTRALABORATORIO).

Realizar mínimo seis (6) lotes, siendo cada lote, en la medida de los recursos del Laboratorio, totalmente independiente, es decir que las soluciones estándar, preparación de las muestras, etc. fueron preparadas nuevamente en cada lote. La conformación de cada uno de los lotes se describe en la siguiente tabla:

**Tabla 6.**  
**Veracidad (sesgo), repetibilidad y precisión**

PARAMETRO	NÚMERO DE MUESTRAS	ESTADÍSTICOS
SESGO	Mínimo 6 Lotes conformados cada uno por:	% de Recuperación
REPETIBILIDAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curva de calibración <sup>(a)</sup></li> <li>• Blanco de reactivos <sup>(b)</sup></li> <li>• Matriz blanca <sup>(c)</sup></li> <li>• Material de referencia certificado (CRM). <sup>(d)</sup></li> </ul>	% de sesgo
PRECISION INTERMEDIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Matriz blanco fortificada en nivel 1 de concentración</li> <li>• Matriz blanco fortificada en nivel 2</li> </ul>	ANOVA <sup>(e)</sup> CW <sup>(e)</sup>

- Si se planean adecuadamente los experimentos, es posible realizar el estudio de rango de trabajo simultáneamente, no es necesario realizar esta determinación por duplicado.
- No es necesario realizar esta determinación por duplicado
- Para algunos mensurandos es imposible o muy difícil conseguir una muestra blanco. En tal caso es posible usar una muestra cuyo contenido de mensurando pueda ser razonablemente asignado durante el estudio de validación.
- Se utilizará CRM siempre que se pueda. De acuerdo a la disponibilidad del CRM y a los recursos del Laboratorio, se permite realizar la determinación del CRM sin duplicado.
- El análisis de resultados se realizará de acuerdo al anexo C.

La determinación de la veracidad, expresada cuantitativamente como sesgo, puede ser determinada de dos formas:

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS</b> <b>LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	26 de 48

- **Usando Material de Referencia Certificado (CRM):** De esta manera se compara el valor certificado con la media de los resultados del CRM, corregidos por recuperación, obtenidos usando el método de ensayo.

$$\% \text{ sesgo} = \frac{\bar{X}_{\text{experimental}} - X_{\text{certificado}}}{X_{\text{certificado}}} * 100$$

- **Experimentos con muestras fortificadas** En ausencia de un CRM es posible usar estudios de recuperación basados en muestras fortificadas, para dar una indicación del nivel probable de sesgo

Los tres niveles de fortificación deben ser escogidos en Diferentes puntos de concentración, de tal manera que permitan evaluar la recuperación en el rango de interés del Laboratorio. Se sugiere:

- Para métodos de determinación de residuos donde se tenga establecido un Limite Máximo de Residuos (LMR), pueden tomarse 0.5, 1 y 1.5 veces el LMR.
- Para métodos en general se sugiere 0.8 1 y 1,2 veces la concentración estimada del mensurando

Criterios de Aceptación para la veracidad (sesgo)

Concentración	Razón	Unidad	Recuperación (%)	Intervalo
100	1	100% (100g/100g)	98-102	-2% a +2%
≥10	10 <sup>-1</sup>	≥10% (10g/100g)	98 - 102	-2% a +2%
≥ 1	10 <sup>-2</sup>	≥1% (1g/100g)	97 - 133	-3% a +3%
≥0.1	10 <sup>-3</sup>	≥0,1% (1 mg/1 g)	95- 105	-5% a +5%

Concentración	Razón	Unidad	Recuperación (%)	Intervalo
0,01	10 <sup>-4</sup>	100 mg/kg	90-107	-10% a +7%
0,001	10 <sup>-5</sup>	10 mg/kg	80-110	-20% a +10%
0,0001	10 <sup>-6</sup>	1 mg/kg	80-110	-20% a +10%
0,00001	10 <sup>-7</sup>	100 ug/kg	80-110	-20% a +10%
0,000001	10 <sup>-8</sup>	10 ug/kg	60-115	-40% a +15%
0,0000001	10 <sup>-9</sup>	1ug/kg	40-120	-60% a +20%

Para métodos orientados a armonizarse con la Decisión 2002/657/CE

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	27 de 48

Fracción de masa	Intervalo
≤ 1 ug/kg	-50% a +20%
> 1 ug/kg a 10 ug/kg	-30% a +10%
≥ 10 ug/kg	-20% a 10%

**Criterios de Aceptación para la precisión:** El coeficiente de variación (CV) del análisis repetido del CRM (o de los ensayos con muestras fortificadas), no superará el nivel calculado mediante la ecuación de Horwitz. Para concentraciones inferiores a 100 ug/kg, la aplicación de la ecuación de Horwitz conduce a valores inaceptablemente elevados. Por ello, el valor máximo permitido es de 23.

### 6.3.4 Selectividad o Especificidad

La selectividad da una indicación de cuan fuertemente un resultado es afectado por otros componentes de la muestra.

Si las interferencias son conocidas o se puede inferir acerca de ellas, este efecto sobre la determinación debe ser evaluado mediante el análisis de muestras de concentración conocida (materiales de referencia) a las cuales se le adiciona la interferencia a evaluar. Este ensayo debe realizarse en concentraciones similares en las que se espera encontrar la interferencia en la práctica.

Los componentes que interfieren en el análisis pueden ser también otros ingredientes del alimento o productos de degradación de los componentes del mismo, es conveniente si se dispone de ello evaluar materias primas y otros aditivos (saborizantes, conservantes, colorantes, etc.). Es recomendable evaluar la estructura química y postular posibles rutas de degradación y realizar artificialmente este ensayo, por ejemplo:

1. Termólisis, producida por el calentamiento del mensurando a diferentes cambios de temperatura
2. Hidrólisis, por calentamiento a reflujo con agua durante una hora
3. Hidrólisis alcalina, por calentamiento a reflujo con NaOH 1N, durante 1 hora
4. Hidrólisis ácida, por calentamiento a reflujo con HCl 1N durante 1 hora
5. Fotólisis, por exposición del mensurando puro y de una solución a luz ultravioleta de onda corta y la luz solar directa o indirecta
6. Oxidación, por calentamiento en baño de agua de una solución de mensurando con gotas de agua oxigenada.

PARÁMETRO	DESCRIPCIÓN	CRITERIOS DE ACEPTACION
1. Interferencias conocidas similares al mensurando.	Verificar con matriz blanco, adicionada con sustancias de	La cuanta nación no se debe ver 1 afectada por la
<b>Versión</b>	<b>Elaboración</b>	<b>Revisión Técnica</b>
0	Shirley Milena Cucaita	-
1	Shirley Milena Cucaita	-
		<b>Revisión de Calidad</b>
		Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	28 de 48

	<p>naturaleza similar al <u>mensurando</u> estudiado que puedan encontrarse en la matriz.</p> <p>Realizar el análisis mínimo por triplicado comparando matriz blanco matriz fortificada con <u>mensurando</u> y matriz fortificada con <u>mensurando</u> adicionada con interferentes</p>	<p>presencia de interferentes.</p>
<p>2. Componentes que interfieren en el análisis.</p>	<p>Verificar con matriz blanco adicionada con componentes que puedan estar presentes en el análisis, aunque su naturaleza no sea similar a la del <u>mensurando</u>.</p> <p>Realizar el análisis mínimo por triplicado comparando matriz blanco, matriz fortificada con <u>mensurando</u> y matriz fortificada con <u>mensurando</u> adicionada con interferentes</p>	<p>La cuantificación no se debe ver afectada por la presencia de componentes que puedan estar presentes en el análisis,</p>
<p>3. Productos de degradación.</p>	<p>Si no se cuenta en el laboratorio con sustancias para evaluar los casos 1 y 2, es recomendable verificar como se aféela la cuantificación con productos de degradación teniendo en cuenta los siguientes ensayos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Termólisis.</li> <li>2. Hidrólisis</li> <li>3. Hidrólisis alcalina</li> <li>4. Hidrólisis acida</li> <li>5. Fotólisis</li> <li>6. Oxidación</li> </ol> <p>Condiciones normales.</p>	<p>Verificar en qué condiciones no se afecta la cuantificación, las condiciones que afecten serán críticas y se documentaran en la validación.</p>

### 6.3.5 ROBUSTEZ

La robustez se desarrolla teniendo en cuenta dos niveles de estudio, uno normal que es el que corresponde a los parámetros establecidos de la metodología de la técnica analítica utilizada y otro considerado "anormal" o alternativo.

Para llevar a cabo el estudio de robustez con varios factores de variabilidad, se utiliza el diseño factorial propuesto por Younden y Steiner. En la siguiente tabla se muestra el diseño experimental utilizado.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	29 de 48

Tabla. Diseño experimental propuesto por Younden y Steiner para evaluar el parámetro de robustez

Donde las letras mayúsculas (A, B, C, D, E, F y G) corresponden a los parámetros o condiciones establecidas en la metodología y las letras minúsculas (a, b, c, d, e, f y g) a las condiciones denominadas como alternativas o “anormales”

Los resultados se indican por las letras “s, t, u, v, w, x, y, z”

La comparación de las medias de los resultados revela el efecto de cambiar el valor nominal por el alternativo. A continuación, se presenta el modelo para el cálculo de la diferencia de la respuesta para cada parámetro.

Parámetros	Diferencia
A-a	$V_A = (s+t+u+v)/4 - (w+x+y+z)/4$
B-b	$V_B = (s+t+w+x)/4 - (u+v+y+z)/4$
C-c	$V_C = (S+U+w+y)/4 - (t+V+X+Z)/4$
D-d	$V_D = (s+t+y+z)/4 - (u+v+w+x)/4$
E-e	$V_E = (s+u+x+z)/4 - (t+v+w+y)/4$
F-f	$V_F = (s+v+w+z)/4 - (t+u+x+y)/4$
G-g	$V_G = (s+v+x+y)/4 - (t+u+x+z)/4$

Se calcula las diferencias de medias para cada parámetro en forma individual como está indicado en la tabla anterior.

Para decidir si un parámetro tiene influencia significativa sobre el resultado, se compara la diferencia obtenida para el cambio efectuado sobre este parámetro y el producto de la raíz de 2 por la desviación estándar obtenida del estudio de precisión, por ejemplo:

Si  $|V_B| > s \sqrt{2}$  la diferencia es significativa y el factor es crítico

### 6.3.6 Límite de decisión y capacidad de detección para metodologías armonizadas con la Decisión 2002/657/CE

#### 6.3.6.1 Límite de detección (CC $\alpha$ )

En el caso de sustancias para las que no se ha establecido un límite permitido, se puede establecer el CC $\alpha$ :

- bien mediante el procedimiento de curva de calibración. En este caso, se utilizará material blanco, enriquecido hasta el límite de funcionamiento mínimo exigido, y por encima del mismo, en incrementos equidistantes. Analice las muestras. Tras la

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	30 de 48

identificación, delimite la señal frente a la concentración añadida. El límite de decisión es igual a la concentración correspondiente a la ordenada en el origen más 2,33 veces la desviación estándar de la reproducibilidad intralaboratorio de la ordenada en origen. Esto sólo se aplica a análisis cuantitativos ( $\alpha = 1\%$ ).

- bien analizando un mínimo de 20 materiales blancos por matriz, para poder calcular la relación señal-ruido en la banda en la que se espera encontrar el mensurando. Puede usarse como límite de decisión un valor triple al de la relación señal-ruido. Esto es aplicable a análisis cuantitativos y cualitativos.

En el caso de sustancias para las que se ha establecido un límite permitido, se puede establecer el  $CC\alpha$ :

- bien mediante el procedimiento de curva de calibración. En este caso, se utilizará matinal blanco, enriquecido en torno al límite permitido en incrementos equidistantes. Analice las muestras. Tras la identificación, delimite la señal frente a la concentración añadida. El límite de decisión ( $\alpha = 5\%$ ) equivale a la concentración correspondiente al límite permitido más 1,64 veces la desviación estándar de la reproducibilidad intralaboratorio,
- bien analizando un mínimo de 20 materiales blancos por matriz, enriquecidos con mensurando hasta el límite permitido. El límite de decisión ( $\alpha = 5\%$ ) es igual a la concentración en el límite permitido más 1.64 veces la desviación estándar correspondiente.

### 6.3.6.2 Capacidad de detección ( $CC\beta$ )

En el caso de sustancias para las que no se ha establecido un límite permitido, se puede establecer el  $CC\beta$

- bien mediante el procedimiento de curva de calibración. En este caso, se utilizará material blanco representativo, enriquecido hasta el límite de funcionamiento mínimo exigido, y por debajo del mismo, en incrementos equidistantes. Analice las muestras. Tras la identificación, delimite la señal frente a la concentración añadida. La capacidad de detección ( $\beta = 5\%$ ) es igual a la concentración correspondiente al límite de decisión más 1,64 veces la desviación estándar de la reproducibilidad intralaboratorio del contenido medio medido en el límite de decisión,
- bien analizando un mínimo de 20 materiales blancos por matriz, enriquecidos con mensurando en cantidades hasta el límite de decisión, Analice las muestras e identifique los mensurandos. La capacidad de detección ( $\beta = 5\%$ ) es igual al valor del límite de decisión más 1,64 veces la desviación estándar de la reproducibilidad intralaboratorio del contenido medido.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	31 de 48

- si no se dispone de resultados cuantitativos, la capacidad de detección puede determinarse investigando el material blanco enriquecido hasta el límite de decisión y por encima del mismo. En este caso, la capacidad de detección del método es igual al nivel de concentración, en el que sólo queda  $\leq 5\%$  de resultados de falso conforme. Por ello, debe procederse a un mínimo de 20 análisis para al menos un nivel de concentración a fin de garantizar la fiabilidad de esta determinación.

En caso de sustancias para las que se ha establecido un límite permitido, se puede establecer el CC $\beta$ :

- bien mediante el procedimiento de curva de calibración, En este caso, se utilizará material blanco representativo, enriquecido en tomo al límite permitido en incrementos equidistantes. Analice las muestras e identifique los mensurandos. Calcule la desviación estándar del contenido medio en el límite de decisión. La capacidad de detección ( $\beta = 5\%$ ) es igual a la concentración correspondiente al valor del límite de decisión más 1,64 veces la desviación estándar de la reproducibilidad intralaboratorio.
- bien analizando un mínimo de 20 materiales blancos por matriz, enriquecidos con mensurando hasta el límite de decisión. La capacidad de detección ( $\beta = 5\%$ ) es igual al valor del límite de decisión más 1,64 veces la desviación estándar correspondiente.

## 7. INFORME DE VERIFICACIÓN

El responsable técnico del laboratorio fisicoquímico de aguas junto al personal profesional analista autorizado para ejecutar el método objeto de estudio deben elaborar un informe detallado de acuerdo con la estabilidad de los mensurandos y tiempo de vida útil de los estándares y muestras; este documento debe incluir por lo menos:

- Objetivo de la verificación
- Alcance de la verificación
- Método de análisis a verificar (incluir referencia del método normalizado)
- Responsables (personal con autorización y con evaluación de competencias vigente)
- Descripción de Equipos y materiales requeridos
- Descripción del Material de referencia MR o MRC
- Desarrollo de la verificación del método
- Cálculos y resultados
- Análisis de resultados
- Declaración de aptitud

Los profesionales analistas autorizados realizan la revisión de que todas las condiciones técnicas y operativas para el desarrollo de la verificación del método fueron óptimas, es

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

 <p>República de Colombia DEPARTAMENTO DE SALUD Gobernación de Santander</p>	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS</b> <b>LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	32 de 48

decir, que los equipos y material de vidrio requerido contaron con las intervenciones metrológicas necesarias y vigentes, que hubo disponibilidad del material de referencia certificado y reactivos, que los profesionales involucrados contaron con la autorización respectiva y la evaluación de competencias en el método de interés, que la estabilidad del mensurando corresponde al tiempo contemplado para el desarrollo de la verificación.

## 8. CONTROL DE CAMBIOS

CONTROL DE CAMBIOS				
VERSIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	REVISÓ	APROBÓ
0	31/07/2023	Emisión inicial del documento	Alba Rocío Orduz Amézquita <b>Líder Grupo LDSP</b>  German Eduardo Marín Cárdenas <b>Director de Salud Integral</b>  Diego Sánchez Báez <b>Coordinador Grupo de Apoyo a la Gestión y Calidad</b>  César Ernesto Sánchez Aranda <b>Director de Planeación y Mejoramiento en Salud</b>	Javier Alonso Villamizar Suarez <b>Secretario de Salud de Santander</b>
VERSIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	REVISÓ	APROBÓ

## 9. ANEXO

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	33 de 48

## ANEXO A. CONCEPTOS GENERALES DE ESTADÍSTICA

### Estadística

La ciencia de interferir generalidades a partir de observaciones particulares.

La estadística es un campo de estudio relacionada con:

- la recolección, organización, resumen y análisis de datos, y
- la elaboración de inferencias acerca de un grupo de datos cuando sólo una parte de ellos han sido conservados.

### Objetivo de la estadística

Hacer inferencias (predicciones, decisiones) acerca de una población basada en información contenida en una muestra de la población.

El análisis estadístico es una herramienta importante en la validación de un método analítico. Los test de significancia permiten al analista hacer un objetivo enjuiciamiento acerca de la información recopilada en el estudio de validación.

Muchas características de desempeño de un método tales como precisión, error sistemático, linealidad. etc., son expresados de mejor manera mediante el uso de términos estadísticos. Usando el análisis estadístico es posible también establecer que tanto los resultados pueden diferir entre ellos, ó con qué frecuencia pueden presentarse errores graves en el análisis.

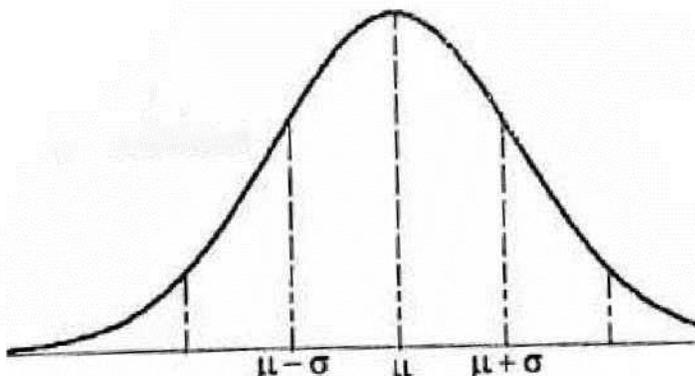
Es con la estadística que podemos de una manera clara responder a la actual exigencia de reportar junto a cada resultado analítico su respectiva incertidumbre.

### Distribución normal

En la mayor parte de los casos las mediciones repetidas de un parámetro están normalmente

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHÓLICAS</b> <b>LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	34 de 48



En la mayor parte de los casos las mediciones repetidas de un parámetro están normalmente distribuidas

$$P(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

La distribución normal es definida por dos parámetros.

$\mu$ = ubicación

$\sigma$ = dispersión

Un concepto estadístico fundamental es la distribución normal. Como su nombre implica, esta describe la manera en que los resultados analíticos están comúnmente distribuidos. La mayoría de mediciones químicas están sometidas a la influencia de diferentes factores, como el ambiente, la variación de los reactivos químicos, instrumentación, etc. Y siguen la distribución normal (en un Sistema analítico bien controlado).

La aplicación de la estadística en química analítica depende usualmente de la asunción de que el error analítico sigue la distribución normal. Así se considera que el error total está conformado por la combinación de un gran número de pequeños e independientes errores surgidos a lo largo de las vanas etapas del procedimiento analítico.

La media es calculada de la ecuación:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

Donde,

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	35 de 48

$$\sum_{i=1}^n = 1X_i = \text{Suma de resultados}$$

n = número de resultados

Normalmente no se tiene acceso a la población total, sino solo a un grupo n de puntos, los cuales representan a la población. Por consiguiente, cuando calculamos la media de n resultados, estamos estimando la media de la población, p. La media es representada por X

$$\sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

La varianza  $s^2$  es el cuadrado de la desviación estándar

Desviación estándar relativa

$$Rsd = s/x$$

Coefficiente de variación

$$\% CV = \% rsd = (s/X) \cdot 100 \%$$

### PRUEBAS DE SIGNIFICANCIA. Prueba-t

Para decidir si la diferencia entre dos resultados es significativa, ó si la diferencia puede ser considerada como proveniente de variaciones aleatorias se aplica la prueba estadística conocida como prueba de significancia.

La prueba t se aplica para detectar errores sistemáticos.

Se puede emplear para:

Comparación de una media experimental con un valor conocido

Comparación de dos medias experimentales

Comparación entre pares de muestras

Secuencia de aplicación de la prueba de significancia:

- Formule la pregunta (detectar errores sistemáticos o aleatorios)
- Seleccione la prueba relevante (prueba-t ó prueba-F)
- Determinar el nivel de significancia (generalmente 95%)
- Decidir el número de colas (una ó dos colas)
- Calcular los grados de libertad a partir de los datos
- Buscar en las tablas el valor crítico

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	36 de 48

- Comparar el estadístico calculado o experimental con el valor crítico y tome la decisión estadística

Una prueba de significancia sigue típicamente la secuencia mostrada.

Esta secuencia está basada en el cálculo de los estadísticos relevantes a la pregunta: por ejemplo, la prueba -t usa el estadístico t. la prueba -F usa el estadístico F. Cada uno de los cuales sirve para resolver diferentes problemas.

Habiendo sido escogido la prueba a aplicar, el estadístico relevante (t,F) es calculado a partir de los datos. Este valor es comparado con el valor que el estadístico debería tener a una probabilidad determinada y basado en presunciones e hipótesis particulares. Una hipótesis típica podría ser "el método analítico no está sujeta a errores sistemáticos- y una típica presunción es "los resultados siguen una distribución normal".

Los resultados de la prueba es una decisión acerca de sí dadas la hipótesis y presunciones, la observación experimental ocurre solamente como resultado de errores aleatorios (por casualidad) con una frecuencia similar o menor al nivel de significancia escogido. Si la observación ocurriese con una frecuencia mayor al nivel de confianza elegido, se considera que esto es debido a errores no aleatorios, por lo tanto, se decide que hay una diferencia estadística significativa en los parámetros comparados.

## HIPOTESIS Y COLAS

Para decidir el número de colas, esto es. prueba de una-cola o dos-colas, se pueden seguir las siguientes recomendaciones:

HIPOTESIS NULA Ho	HIPOTESIS ALTERNATIVA H1	PLANTEAMIENTO	No DE COLAS
La media es igual al valor dado	la media no es igual al valor dado	$\mu = X_0$ $\mu \neq X_0$	Dos-colas
	la media es menor que el valor dado	$\mu = X_0$ $\mu < X_0$	Una-cola
	la media es mayor que al valor dado	$\mu = X_0$ $\mu > X_0$	Una-cola

Al hacer una prueba de significancia se comprueba la verdad ó no efe una hipótesis experimental llamada 'hipótesis alternativa" (la hipótesis estadística de que hay diferencia, H1). Es esta la hipótesis que determina el tipo de prueba.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	37 de 48

En palabras simples, si la hipótesis alternativa contiene la frase 'mayor que' ó 'menor que', la prueba es de una-cola Si la hipótesis alternativa contiene la frase "no es igual que" la prueba es de dos-colas.

Por ejemplo, si el t-calculado es menor que el t-crítico se puede decir que la hipótesis nula (la hipótesis estadística de que no hay diferencia, Ho) es retenida y que, por lo tanto, no hay evidencia de un error sistemático (tías) en el método. Si, por el contrario, el t-calculado es mayor que el t-crítico la hipótesis nula debe ser rechazada y aceptada en lugar la hipótesis alternativa.

En resumen

$t_{\text{calculado}} < t_{\text{critico}}$	Se acepta la hipótesis nula Ho	Se rechaza la hipótesis alterna H1
$t_{\text{calculado}} > t_{\text{critico}}$	Se rechaza la hipótesis nula Ho	Se acepta la hipótesis alterna H1

## BUSCANDO EL VALOR CRÍTICO

La prueba de significancia incluye la comparación del valor calculado con el valor crítico. El valor crítico puede ser encontrado en las tablas estadísticas.

El uso de estas tablas requiere

- número de "colas"
- número de grados de libertad
- nivel de confianza (usualmente 95%)

Si el valor calculado excede el valor crítico entonces la hipótesis nula es rechazada, es decir, hay diferencia significativa.

## PRUEBAS DE SIGNIFICANCIA. Prueba- F

En un sentido práctico usamos la prueba-F si queremos saber si el método A es más preciso que el método B (prueba de una-cola) ó si deseamos saber si los métodos A y B difieren en su precisión (prueba de dos-colas).

La prueba F se aplica para detectar errores aleatorios.

Para comparar las dispersiones se usa la relación de variación:

$$F_{\text{cal}} = S_1^2 / S_2^2$$

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	38 de 48

El número de grados de libertad del numerador y denominador son  $n_1 - 1$  y  $n_2 - 1$  respectivamente.

#### Reglas para la prueba-F

1. Decidir si la prueba es de una o de dos-colas.

¿Es la varianza 1 mayor que la varianza 2? — **es** de una cola

¿Son las varianzas diferentes? — **es** de dos-colas

Escoger el nivel de significancia requerido, expresado como la probabilidad  $\alpha$  ( $\alpha=0.05$  para 95% significancia)

##### 1.1. Prueba de una-cola ( $S_1^2 > S_2^2$ )

- Colocar la varianza 1 en el denominador de la relación para calcular  $F_{calc}$
- Buscar el valor crítico  $F_{crit}$  de una-cola para  $\alpha/2$  y el apropiado número de grados de libertad
- Si el  $F_{calc}$  es mayor que el valor  $F_{crit}$ , las varianzas son estadísticamente significativas

##### 1.2. Prueba de dos-colas

- Colocar la mayor de las varianzas en el denominador la
- Buscar el valor crítico  $F_{crit}$  de una-cola para  $\alpha/2$  y el apropiado número de grados de libertad
- Si el  $F_{calc}$  es mayor que el valor  $F_{crit}$ , las varianzas son estadísticamente significativas.

Como buscar el valor crítico  $F_{crit}$

#### 1. Calcular los grados de libertad (g.l)

$$g.l.(1) = n_1 - 1$$

$$g.l.(2) = n_2 - 1$$

$F_{crit}$  se basa en dos valores de grados de libertad; uno para cada desviación estándar incluida en la relación.

#### 2. Usar tablas estándares de valores de significancia : $F_{calc} > F_{crit}$

Para encontrar  $F_{crit}$  buscar la intersección de la columna y fila dadas en las tablas

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa



**GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS  
FISICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y  
BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO  
DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA**

CÓDIGO	MI-GS-GI-172
VERSIÓN	0
FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
PÁGINA	39 de 48

**VALORES CRÍTICOS PARA EL TEST t-STUDENT**

GL/IT	90%	95%	97.5%	99%	99.5%	99.9%	99.95%
GL/2 T	80%	90%	95%	98%	99%	99.8%	99.9%
1	3.078	6.314	12.706	31.821	63.656	318.289	636.578
2	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	22.328	31.600
3	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	10.214	12.924
4	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	7.173	8.610
5	1.476	2.015	2.571	3.585	4.032	5.894	6.869
6	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	5.208	5.959
7	1.415	1.895	2.365	2.998	3.489	4.785	5.408
8	1.397	1.860	2.306	2.898	3.355	4.501	5.041
9	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	4.297	4.781
10	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	4.144	4.587
11	1.363	1.796	2.201	2.716	3.106	4.025	4.437
12	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	3.930	4.318
13	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	3.852	4.221
14	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	3.787	4.140
15	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	3.733	4.073
16	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	3.686	4.015
17	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.646	3.965
18	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.610	3.922
19	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.579	3.883
20	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.552	3.850
21	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.527	3.819
22	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.505	3.792
23	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.485	3.768
24	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	3.467	3.745
25	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.450	3.725
26	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	3.435	3.707
27	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.421	3.689
28	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.408	3.674
29	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.396	3.660
30	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.385	3.646

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	40 de 48

32	1.309	1.694	2.037	2.449	2.738	3.365	3.622
34	1.307	1.691	2.032	2.441	2.728	3.348	3.601
35	1.306	1.688	2.028	2.434	2.719	3.333	3.582
38	1.304	1.686	2.024	2.429	2.712	3.319	3.566
40	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704	3.307	3.551
50	1.299	1.676	2.009	2.403	2.678	3.261	3.496
60	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660	3.232	3.460
120	1.289	1.658	1.980	2.358	2.617	3.160	3.373
inf	1.282	1.645	1.960	2.326	2.576	3.090	3.290

Donde 1T representa el test a una cola y 2T representa el test a dos colas

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

**VALORES CRÍTICOS PARA EL F-TEST, A UNA -COLA AL 95%**

g.l.1 \ g.l.2	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	12	24	∞
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	241.9	243.0	243.9	249.1	254.3
2	18.51	19.00	19.16	19.26	19.30	19.33	19.35	19.37	19.40	19.40	19.41	19.45	19.50
3	10.13	9.552	9.277	9.117	9.013	8.941	8.887	8.845	8.786	8.763	8.745	8.639	8.526
4	7.709	6.944	6.591	6.388	6.256	6.163	6.094	6.041	5.964	5.936	5.912	5.774	5.628
5	6.608	5.786	5.409	5.192	5.050	4.950	4.876	4.818	4.735	4.704	4.678	4.527	4.365
6	5.987	5.143	4.757	4.534	4.387	4.284	4.207	4.147	4.050	4.027	4.000	3.841	3.669
7	5.591	4.737	4.347	4.120	3.972	3.833	3.787	3.726	3.637	3.603	3.575	3.410	3.230
8	5.318	4.459	4.066	3.838	3.687	3.581	3.500	3.438	3.347	3.313	3.284	3.115	2.928
9	5.117	4.256	3.863	3.633	3.482	3.374	3.293	3.230	3.137	3.102	3.073	2.900	2.707
10	4.965	4.103	3.708	3.478	3.326	3.217	3.135	3.072	2.978	2.943	2.913	2.737	2.538
11	4.844	3.982	3.587	3.357	3.204	3.095	3.012	2.948	2.854	2.818	2.788	2.609	2.404
12	4.747	3.885	3.490	3.259	3.106	2.996	2.913	2.849	2.753	2.717	2.687	2.505	2.296
13	4.667	3.806	3.411	3.179	3.025	2.915	2.832	2.767	2.671	2.635	2.604	2.420	2.206
14	4.600	3.739	3.344	3.112	2.958	2.848	2.764	2.699	2.602	2.565	2.534	2.349	2.131
15	4.543	3.682	3.287	3.056	2.901	2.790	2.707	2.641	2.544	2.507	2.475	2.288	2.066
16	4.494	3.634	3.239	3.007	2.852	2.741	2.657	2.591	2.494	2.456	2.425	2.235	2.010
17	4.451	3.592	3.197	2.965	2.810	2.699	2.614	2.548	2.450	2.413	2.381	2.190	1.960
18	4.414	3.555	3.160	2.928	2.773	2.661	2.577	2.510	2.412	2.374	2.342	2.150	1.917
19	4.381	3.522	3.127	2.895	2.740	2.628	2.544	2.477	2.378	2.340	2.308	2.114	1.878
20	4.351	3.493	3.098	2.866	2.711	2.599	2.514	2.447	2.348	2.310	2.278	2.082	1.843
21	4.325	3.467	3.072	2.840	2.685	2.573	2.488	2.420	2.321	2.283	2.250	2.054	1.812
22	4.301	3.443	3.049	2.817	2.661	2.549	2.464	2.397	2.297	2.259	2.226	2.028	1.783
23	4.279	3.422	3.028	2.796	2.640	2.528	2.442	2.375	2.275	2.236	2.204	2.005	1.757
24	4.260	3.403	3.009	2.776	2.621	2.508	2.423	2.355	2.255	2.216	2.183	1.984	1.733
25	4.242	3.385	2.991	2.759	2.603	2.490	2.405	2.337	2.236	2.198	2.165	1.964	1.711
26	4.225	3.369	2.975	2.743	2.587	2.474	2.388	2.321	2.220	2.181	2.148	1.946	1.691
27	4.210	3.354	2.960	2.728	2.572	2.459	2.373	2.305	2.204	2.166	2.132	1.930	1.672
28	4.196	3.340	2.947	2.714	2.558	2.445	2.359	2.291	2.190	2.151	2.118	1.915	1.654
29	4.183	3.328	2.934	2.701	2.545	2.432	2.346	2.278	2.177	2.138	2.104	1.901	1.638
30	4.171	3.316	2.922	2.690	2.534	2.421	2.334	2.266	2.165	2.126	2.092	1.887	1.622
32	4.149	3.295	2.901	2.668	2.512	2.399	2.313	2.244	2.142	2.103	2.070	1.864	1.594
34	4.130	3.276	2.883	2.650	2.494	2.380	2.294	2.225	2.123	2.084	2.050	1.843	1.569
36	4.113	3.259	2.866	2.634	2.477	2.364	2.277	2.209	2.106	2.067	2.033	1.824	1.547
38	4.098	3.245	2.852	2.619	2.463	2.349	2.262	2.194	2.091	2.051	2.017	1.808	1.527
40	4.085	3.232	2.839	2.606	2.449	2.336	2.249	2.180	2.077	2.038	2.003	1.793	1.509
60	4.001	3.150	2.758	2.525	2.368	2.254	2.167	2.097	1.993	1.952	1.917	1.700	1.389
120	3.920	3.072	2.680	2.447	2.290	2.175	2.087	2.018	1.910	1.869	1.834	1.608	1.254
∞	3.841	2.996	2.605	2.372	2.214	2.099	2.010	1.938	1.831	1.789	1.752	1.517	1.000

Donde 1 representa el numerador y 2 representa el denominador

## ANEXO B. TEST PARA ELIMINACION DE DATOS ANOMALOS

Los datos discrepantes se han definido como aquellos que no pertenecen a una

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	42 de 48

población o que existe una probabilidad inferior a un determinado valor para que pertenezca a ella. Normalmente se producen al cometer equivocaciones o fallos en la metodología aplicada. Es por esta razón que han de buscarse concienzudamente las causas que generan un resultado de este tipo antes de que pueda ser descartado.

Se pueden describir diversos criterios para descartar resultados discrepantes, entre ellos se pueden citar el test Q de Dixon o el criterio R de Grubbs.

*Criterio Q de Dixon:*

Se calcula la relación Q colocando los valores en orden de magnitud y dividiendo la diferencia entre el valor sospechoso  $X_q$  y su vecino  $X_{q-1}$  por la diferencia entre el primer valor  $X_1$  y el último de la serie  $X_n$

$$Q_{cal} = (X_q - X_{q-1}) / (X_n - X_1)$$

Si el valor de  $Q_{cal}$  es mayor que el valor teórico de  $Q_{lab}$ , se considera al valor sospechoso  $X_q$  como resultado discrepante para el nivel de significancia elegido. Observe que el test no utiliza la desviación estándar, lo que puede ser ventajoso en algunas ocasiones.

*Criterio R de Grubbs:*

Se calcula el valor R mediante la expresión

$$R = |(X_q - \bar{X}) / s|$$

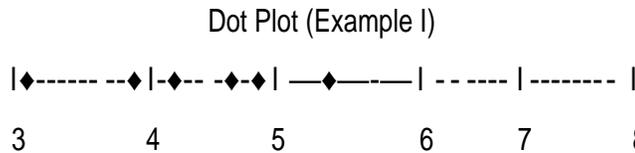
Donde  $X_q$  es el valor sospechoso y  $\bar{X}$  y  $s$  se calculan teniendo en cuenta el conjunto completo de resultados. Si el valor de R es mayor que el valor tabulado para el nivel de significancia y los grados de libertad correspondiente, se confirma la presencia del valor discrepante  $X_q$

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	43 de 48

Ejemplo:

Tomemos los datos 5.3, 3.1, 4.9, 3.9, 7.8, 4.7 y 4,3 para los que se muestra el gráfico de puntos en la Figura.



Trazado de puntos para los datos. 5.3, 3.1, 4.9, 3.9, 7.8, 4.7 y 4.3

Aquí, el valor 7.8 parece ser un valor atípico porque está bien a la derecha del resto en el gráfico de puntos. En el gráfico, en realidad estamos mirando los espacios entre los valores de datos.

Las pruebas estadísticas anteriormente descritas son utilizadas con mayor frecuencia en un grupo de datos único (prueba Q de Dixon y la prueba R de Grubbs).

La prueba de Dixon utiliza relaciones de los espaldas entre datos de diferentes modas según la cantidad de valores en el grupo de datos. En el ejemplo anterior, el tamaño de la muestra es 7, y la relación utilizada es el espacio entre el valor atípico (7.8) y su vecino más próximo (5.3) dividido por el espacio entre los valores más grandes y más pequeños en el grupo. Por lo tanto, el índice de Dixon es:

$$Q_{cal} = \frac{X_q - X_{q-1}}{X_n - X_1}$$

$$(7.8 - 5.3) / (7.8 - 3.1) = 2.5 / 4.7 = 0.532$$

Este valor se compara con un valor crítico de una tabla, y el valor se declara valor atípico si supera ese valor crítico. El valor crítico depende del tamaño de la muestra, n, y de un nivel de representatividad elegido, que es el riesgo de rechazar una observación válida. La tabla por lo general utiliza niveles de baja representatividad (al como 1% o 5%). Para un n = 7 y un riesgo del 5%, el valor crítico es 0.507. El índice de Dixon 0.532 excede este valor crítico, indicando que el valor 7.8 es un valor atípico.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

 <p>República de Colombia DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA Gobernación de Santander</p>	<p><b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b></p>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	44 de 48

La prueba de Grubbs utiliza una estadística de prueba, T, o criterio R de Grubbs, que es la diferencia absoluta entre el valor atípico,  $X_o$ , y el promedio de la muestra  $\bar{X}$  dividida por la desviación estándar de la muestra, s.

Para el ejemplo anterior, el promedio de la muestra es  $\bar{X} = 4.86$  y la desviación estándar de la muestra es  $s = 1.48$ . La estadística calculada de la prueba es:

$$R = \left| \frac{X_q - \bar{X}}{s} \right| ; \text{ también denominado T,}$$

Para un  $n = 7$  y un riesgo del 5%. el valor crítico es 1.938 y el  $T = 1.99$  excede este valor crítico, indicando que el valor 7.8 es un valor atípico.

Debe saberse que las pruebas estadísticas se utilizan para identificar valores atípicos, no para retirarlos del grupo de datos. Técnicamente, una observación no debe retirarse a menos que una investigación halle una causa probable para justificar esta acción. Sin embargo, para caracterizar un dato como atípico se deben realizar las dos pruebas y en ambas obtener valores que lo caractericen como atípico.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa



**GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA**

CÓDIGO	MI-GS-GI-172
VERSIÓN	0
FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
PÁGINA	45 de 48

	<b>P = 0.90</b>	<b>P = 0.95</b>	<b>P = 0.98</b>	<b>P = 0.99</b>	<b>P = 0.995</b>
<b>n</b>	<b><math>\alpha = 0.10</math></b>	<b><math>\alpha = 0.05</math></b>	<b><math>\alpha = 0.02</math></b>	<b><math>\alpha = 0.01</math></b>	<b><math>\alpha = 0.005</math></b>
3	0.396	0.941	0.976	0.988	0.994
4	0.679	0.765	0.846	0.889	0.926
5	0.567	0.642	0.729	0.780	0.821
6	0.482	0.560	0.644	0.698	0.740
7	0.434	0.507	0.586	0.637	0.680
8	0.399	0.468	0.543	0.590	0.634
9	0.370	0.437	0.510	0.555	0.598
10	0.349	0.412	0.483	0.527	0.568
11	0.332	0.392	0.460	0.502	0.542
12	0.318	0.376	0.441	0.482	0.522
13	0.305	0.361	0.425	0.465	0.503
14	0.294	0.349	0.411	0.450	0.488
15	0.285	0.338	0.399	0.438	0.475
16	0.277	0.329	0.388	0.426	0.463

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

18	0.265	0.313	0.370	0.407	0.442
20	0.252	0.300	0.356	0.391	0.425
25	0.230	0.277	0.329	0.362	0.393
30	0.215	0.260	0.309	0.341	0.372

Valores de la variable Q de Dixon

Number of Observations n	Values of Grubbs Statistic (G)					
	Confidence Level (%)					
	90.0	99.5	99	97.5	95	90
3	1.155	1.155	1.155	1.155	1.153	1.149
4	1.499	1.499	1.492	1.481	1.463	1.425
5	1.780	1.784	1.749	1.715	1.672	1.602
6	2.011	1.973	1.944	1.887	1.822	1.729
7	2.201	2.139	2.097	2.020	1.938	1.828
8	2.356	2.274	2.221	2.126	2.032	1.909
9	2.492	2.387	2.323	2.215	2.110	1.977
10	2.606	2.482	2.410	2.290	2.176	2.038
11	2.705	2.564	2.486	2.355	2.234	2.089
12	2.791	2.638	2.550	2.412	2.285	2.134
13	2.867	2.699	2.607	2.462	2.331	2.175
14	2.935	2.755	2.659	2.507	2.371	2.213
15	2.997	2.806	2.705	2.549	2.406	2.247
16	3.052	2.852	2.747	2.585	2.443	2.279
17	3.103	2.894	2.786	2.620	2.475	2.309
18	3.149	2.932	2.821	2.651	2.504	2.335
19	3.191	2.969	2.854	2.681	2.532	2.361
20	3.230	3.001	2.884	2.709	2.557	2.385
30	3.507	3.238	3.103	2.908	2.745	2.583
40	3.673	3.381	3.240	3.036	2.866	2.682
50	3.789	3.493	3.356	3.126	2.956	2.768
60	3.874	3.580	3.411	3.199	3.025	2.837
70	3.942	3.622	3.471	3.257	3.062	2.863
80	3.998	3.673	3.521	3.305	3.130	2.940
90	4.044	3.716	3.563	3.347	3.171	2.981

Valores de la variable G de Grubbs

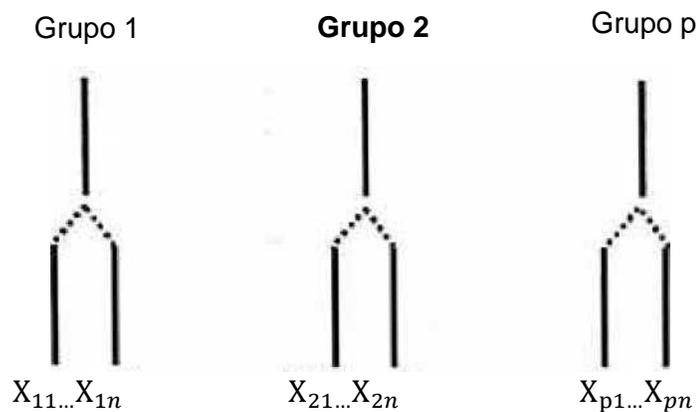
### ANEXO C. Análisis de Varianza (ANOVA)

La idea central del análisis de varianza (ANOVA) es que donde un conjunto de datos replicados pueda ser agrupados de alguna manera, por ejemplo, por analista,

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

	<b>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE ALIMENTOS Y BEBIDAS ALCOHOLICAS LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</b>	CÓDIGO	MI-GS-GI-172
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/04/2024
		PÁGINA	47 de 48

instrumento, día, laboratorio, método, etc., la variación total en el conjunto completo de datos puede ser representada como la combinación de las varianzas entre y dentro de los grupos. El ANOVA puede ser usado para evaluar resultados obtenidos a partir del tipo de estudios experimentales mostrados en la figura C1. En este tipo de diseño anidado, las mediciones replicadas (típicamente obtenidas bajo condiciones de repetibilidad) son repetidas en diferentes corridas para proporcionar  $p$  grupos de datos. Para estimar la precisión intermedia a partir de tales tipos de estudios debe haber un máximo de variabilidad en las condiciones entre las corridas (diferentes días, analistas, etc.).



**Figura C1. Ejemplo de un diseño anidado para un experimento a partir del cual se pueden evaluar diferentes medidas de precisión, usando ANOVA**

La forma general de una tabla ANOVA de una vía, para un total de  $N$  resultados en  $p$  grupos de  $n$  observaciones, y con  $v$  grados de libertad, se muestra en la tabla C1. Cada tabla de la línea se relaciona con una fuente diferente de variación. La primera fila se relaciona con la variación entre las medias de los grupos, la segunda describe la variación dentro de los grupos y la tercera describe la variación del conjunto de datos como un todo. Los programas estadísticos proporcionan también los valores  $F$ ,  $F_{crit}$  y su correspondiente valor  $P$  (probabilidad).

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa

Fuente de variación	Suma de cuadrados (SS)	$\nu$	Cuadrado medio (MS)	F	P	F <sub>crit</sub>
Entre grupos	$SS_b$	$p-1$	$MS_b = SS_b / (p-1)$	$MS_b / MS_w$		
Dentro de grupos	$SS_w$	$N-p$	$MS_w = SS_w / (N-p)$			
Total	$SS_{tot} = SS_b + SS_w$	$N-1$				

Tabla C1. Anatomía de una tabla ANOVA de una vía.

Los valores relacionados a la variación entre grupos son casi siempre denominados como términos "entre-grupos" o están identificados por el factor de agrupamiento (por ejemplo: analista, día, laboratorio). Asumiendo que los diseños anidados mostrados en la figura C1 se realizan en un único laboratorio, que las réplicas dentro de cada grupo fueron obtenidas bajo condiciones de repetibilidad, y que las condiciones analíticas fueron variadas entre grupos, la repetibilidad y precisión intermedia pueden ser calculadas así:

1. La desviación estándar de repetibilidad  $s_r$ , se obtiene tomando la raíz cuadrada del cuadrado medio dentro de los grupos, el cual representa la varianza dentro de los grupos:

$$s_r = \sqrt{MS_w}$$

2. La contribución a la variación total debida al factor de agrupamiento ( $s_{\text{between}}$ ), se obtiene de la tabla ANOVA así:

$$s_{\text{between}} = \sqrt{\frac{(MS_b - MS_w)}{n}}$$

3. La precisión intermedia  $S_I$  ahora ser calculada combinando los componentes de la varianza dentro y entre grupos:

$$S_I = s_r^2 + s_{\text{between}}^2$$

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Shirley Milena Cucaita	-	-
1	Shirley Milena Cucaita	-	Débora Villa Villa