

 <i>República de Colombia</i> <i>Gobernación de Santander</i>	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FISICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	1 de 18

República de Colombia



Gobernación de Santander

GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FISICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

 <p>República de Colombia GOBIERNO DEPARTAMENTO DE SALUD Gobernación de Santander</p>	<p>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</p>	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	2 de 18

TABLA DE CONTENIDO

1. OBJETIVO.....	3
2. ALCANCE	3
3. RESPONSABILIDADES.....	3
4. DEFINICIONES.....	3
5. DEFINICIONES.....	3
6. CONDICIONES GENERALES	6
6.1. Criterios de verificación.....	6
7. PROCEDIMIENTOS DE VERIFICACIÓN ESPECÍFICOS	7
8. EJECUCIÓN DE VERIFICACIÓN	7
8.1. Determinación del Límite de Detección del Método (LD)	7
8.2. Determinación del Límite de Cuantificación del Método (LC).....	9
8.3. Linealidad (rango de trabajo)	10
8.4. Veracidad	12
8.5. Repetibilidad o precisión	14
8.6. Reproducibilidad o precisión intermedia.....	15
9. CONFIRMACIÓN DE LA VERIFICACIÓN.....	16
10. INFORME DE VERIFICACIÓN	17
11. CONTROL DE CAMBIOS	17

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	3 de 18

1. OBJETIVO

Establecer la metodología para realizar la verificación de las metodologías analíticas fisicoquímicas en el Laboratorio Departamental de Salud Pública de Santander, mediante la evaluación de parámetros de desempeño utilizando herramientas estadísticas que permitan definir la aptitud de los métodos para el fin previsto y aumentar la confiabilidad en los resultados reportados de las mediciones realizadas.

2. ALCANCE

Esta guía aplica al proceso de verificación de las metodologías analíticas empleadas para la determinación de parámetros fisicoquímicos en la matriz agua del Laboratorio de Salud Pública de Santander.

3. RESPONSABILIDADES

Será responsabilidad de:

- Coordinador LDSP: Aprobar el presente documento, supervisar el estricto cumplimiento de lo establecido en el mismo y avalar los resultados que de éste se generen.
- Profesional Analista y Responsable Técnico del Laboratorio: Encargado del análisis fisicoquímico del agua del Laboratorio Departamental de Salud Pública, aplicar la guía descrita en el presente manual con estándares de calidad, oportunidad y avalar los resultados que se generen del mismo.

4. DEFINICIONES

- Coordinador LDSP: Aprobar el presente documento, supervisar el estricto cumplimiento de lo establecido en el mismo y avalar los resultados que de éste se generen.
- Profesional Analista del Laboratorio: Encargado del análisis fisicoquímico del agua del Laboratorio Departamental de Salud Pública: aplicar la técnica descrita en el presente manual con estándares de calidad, oportunidad y avalar los resultados que se generen del mismo.

5. 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.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

 <p>República de Colombia GOBIERNO DEPARTAMENTO DE SALUD Gobernación de Santander</p>	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	4 de 18

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”.

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).

Control de Calidad Analítico: Aplicación rutinaria de procedimientos basados en la estadística para evaluar y controlar la exactitud y precisión de los resultados.

Curva de calibración: expresión de la relación entre una indicación y el valor medido correspondiente.

Desviación Estándar(s): estadístico básico que indica la dispersión o variabilidad de los resultados.

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 el laboratorio o repetibilidad.

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.

Error aleatorio de medida: componente del error de medida que, en mediciones repetidas, varía de manera impredecible. Estos errores son estimados por la precisión o la dispersión entre los resultados obtenidos de una misma muestra. En general obedecen a una distribución normal

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.

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.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	5 de 18

Interlaboratorios: Ejercicios de análisis de muestras desconocidas distribuidas entre diferentes laboratorios de ensayo para comparar resultados y evaluar competencia técnica de los laboratorios participantes.

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.

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 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.

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.

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.

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.

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).

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	6 de 18

Selectividad-Especificidad: Propiedad del método de producir una respuesta medible debida solo a la presencia del mensurando de interés.

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].

Verificación: Aportación de evidencia objetiva de que un elemento satisface los requisitos especificados.

6. CONDICIONES GENERALES

La validación o verificación de un método es el conjunto de estudios sistemáticos hechos en el Laboratorio de Salud Pública de Santander para demostrar que el método implementado para la cuantificación de un mensurando es válido y proporciona resultados confiables bajo las condiciones en las cuales se aplica. Existen atributos o parámetros de desempeño comunes para la mayoría de los métodos analíticos fisicoquímicos como son:

- Determinación del Límite de Cuantificación (LC)
- Determinación del Límite de Detección (LD)
- Rango o Intervalo de trabajo
- Precisión (Repetibilidad)
- Reproducibilidad (Precisión Intermedia)
- Veracidad (sesgo)
- Linealidad

En los casos que aplique se utilizarán para la validación o verificación, muestras reales, es decir, agua para consumo humano (potable y envasada), precisando en los registros correspondientes (datos primarios del trabajo de validación/verificación, informe de validación/verificación y registros asociados) el código de radicación, como evidencia de su procedencia y descripción, para de esta manera demostrar su trazabilidad.

6.1. 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.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	7 de 18

- 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.
- 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.

7. PROCEDIMIENTOS DE VERIFICACIÓN ESPECÍFICOS

La siguiente tabla describe los parámetros de desempeño o criterios de confianza que son de evaluación necesaria para los grupos de técnicas más comunes:

Técnicas	Parámetros de desempeño
Espectrofotométricas	Límite de Detección
	Límite de Cuantificación
	Linealidad
	Intervalo o rango de trabajo
	Precisión (Repetibilidad)
	Reproducibilidad (Precisión Intermedia)
Volumétricas	Veracidad
	Límite de Detección
	Límite de Cuantificación
	Intervalo o rango de trabajo
	Precisión (Repetibilidad)
	Reproducibilidad (Precisión Intermedia)
Electrométricas (pH)	Veracidad
	Precisión (Repetibilidad)
	Reproducibilidad (Precisión Intermedia)
Electrométricas (Conductividad)	Veracidad
	Límite de Cuantificación
	Precisión (Repetibilidad)
	Reproducibilidad (Precisión Intermedia)

8. EJECUCIÓN DE VERIFICACIÓN

8.1. Determinación del Límite de Detección del Método (LD)

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	8 de 18

- Se deben preparar 10 blancos de reactivos utilizando agua desionizada y medir su concentración siguiendo el procedimiento de análisis contenido en los manuales de método de cada mensurando.
- Aplicar descarte de datos anómalos y calcular la desviación estándar (s) de la concentración de los blancos de reactivos utilizando la siguiente expresión:

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

Dónde:

x_i = valor de la variable x

\bar{x} = promedio de la variable x

n = número de mediciones

Los analistas deberán evaluar la pertinencia de corregir los resultados en la rutina analítica de cualquiera que sea el mensurando cuantificado para determinar la desviación estándar para el cálculo del límite de detección y cuantificación s'_o aplicando los algoritmos contenidos en la siguiente tabla

Cálculo de s'_o para LD y LC	
Condición	Algoritmo de cálculo s'_o
Los resultados NO se corregirán por el blanco durante el uso de rutina del método	$s'_o = \frac{s}{\sqrt{n}}$ <p>Donde: n = es el número de réplicas de observación promediadas cuando se informan resultados donde cada réplica es obtenida siguiendo enteramente el procedimiento de medición</p>
Los resultados SI se corregirán por el blanco durante el uso de rutina del método	$s'_o = s \times \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{n_b}}$ <p>Donde: n_b = es el número de observaciones de blanco promediadas cuando se calcula la corrección del blanco de acuerdo al procedimiento de medición</p>

El límite de detección se puede determinar cómo se indica a continuación:

$$LD = 3 \times s'_o$$

Otra forma de determinar el límite de detección de un método de ensayo fisicoquímico es empelando los valores críticos de la distribución t con un nivel de confianza del 95%. La expresión de cálculo se muestra a continuación:

$$LD = t_{(n-1)} \alpha_{0,05} \times s + \bar{x}_{bl}$$

Donde:

LD = Limite de detección teórico del método

$t_{(n-1)} \alpha_{0,05}$ = Factor de la tabla t student al 95% de confianza con n-1 grados de libertad

s = Desviación estándar de los resultados de los blancos analizados

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	9 de 18

\bar{x}_{bl} = Concentración media de los blancos analizados

Se debe además calcular el porcentaje de coeficiente de variación así:

$$\%CV = \frac{\bar{x}}{s}$$

Donde:

\bar{x} = Promedio de los valores medidos

s =Desviación estándar de los valores medidos

- Las mediciones del LD se evalúan en términos del porcentaje del coeficiente de variación (%CV), dicho valor no debería superar el 15%. El LD debe ser recalculado cuando se produzca un cambio significativo en el procedimiento, el equipo o de analista.
- Si se presenta incumplimiento de los criterios de aceptación total o parcial, los analistas deben repetir las mediciones del componente de límite de detección, si la desviación persiste, se debe suspender la verificación/validación y realizar el respectivo trabajo no conforme con análisis causal. Una vez detectada la causa es posible iniciar nuevamente la verificación o validación.

8.2. Determinación del Límite de Cuantificación del Método (LC)

Para algunos parámetros físicos como pH, turbiedad, conductividad; el concepto de límite de detección no es aplicable y no se debería intentar determinarlo para estos parámetros.

- Preparar 10 soluciones estándar de la concentración determinada (pueden ser los preparados para el límite de detección).
- Si el valor encontrado con los blancos está muy alejado del primer punto del rango lineal, el laboratorio puede establecer como LC el primer punto de la curva de calibración o una concentración que se encuentre en el rango de trabajo de interés y preparar 10 soluciones de esa concentración para evaluar su comportamiento.
- Para el determinar el límite de cuantificación experimental se aplica la siguiente expresión matemática:

$$LC = K \times LD$$

Donde:

K = Factor multiplicativo comprendido entre 3 y 20 veces el límite de detección del método dependiendo de la técnica analítica empleada

- Si durante la verificación se empleó el algoritmo matemático para la determinación del límite de cuantificación se debe comprobar que el porcentaje de coeficiente de variación obtenido sea menor a 15%, si es así, se acepta dicho resultado como valor estimado para el LC. De lo contrario se hace necesario aplicar un nuevo factor de proporcionalidad K y repetir el procedimiento anterior.

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	10 de 18

NOTA: Los profesionales que realicen mediciones de cualquier parámetro fisicoquímico verificado o validado deben tener en cuenta que los resultados de los análisis que den menor que el LQM se deben reportar con el signo < seguido del valor del límite de cuantificación aceptado. El límite de cuantificación es asociado con el límite de reporte de las metodologías analíticas.

8.3. Linealidad (rango de trabajo)

- Preparar una serie de n diluciones (mínimo cinco) de un material de referencia certificado o material de referencia según aplique, espaciados uniformemente, teniendo en cuenta que la concentración del límite normativo debe incluirse dentro del rango o intervalo de trabajo de interés para el método objeto de estudio y construir la curva de calibración en el instrumento de medición que permite la cuantificación del mensurando
- Los datos obtenidos para la variable independiente (x) y para la variable promedio dependiente (y) en la elaboración de las curvas de calibración deben evaluarse para determinar el intervalo óptimo de trabajo utilizando una gráfica de dispersión con la regresión que caracterice el método objeto de estudio

La gráfica además permite determinar la ecuación de la recta $y = mx + b$ que caracteriza la cuantificación del mensurando y el coeficiente de correlación para evaluar con mucha más certeza el rango de trabajo.

En el intervalo óptimo de trabajo, evaluar los estimadores de regresión (pendiente, intercepto y coeficiente de correlación) usando mínimos cuadrados o herramientas de cómputo como la función de “regresión” disponible en el módulo de Análisis de Datos en Excel, en un intervalo de confianza dado (p.e. $\alpha = 0,05$, para el 95% de confianza), para determinar la curva de regresión ajustada $y = mx + b$.

La función de Excel “regresión” permite obtener los coeficientes o valores para la pendiente y el intercepto que caracterizan la ecuación de la recta, así como el coeficiente de correlación.

La función de “regresión” además facilita la evaluación del ajuste lineal a través de la aplicación del estadístico t_{Student} pues proporciona los valores $t_{\text{calculado}}$ para la pendiente y el intercepto.

Teniendo estos valores es posible utilizar el $t_{\text{crítico}}$ que corresponde al factor tomado de las tablas de distribución t_{student} para un nivel de confianza de 95% y un nivel de significancia $\alpha = 0.05$, para a través del planteamiento de una hipótesis nula (H_0) y otra alternativa (H_1) verificar la pertinencia de la pendiente y el intercepto obtenido. Las hipótesis y su evaluación se presentan en la siguiente tabla.

Evaluación Estadístico t de pendiente e intercepto		
Estimador de Regresión	Hipótesis	Evaluación
Pendiente	$H_0 =$ La pendiente es igual a 0	$t_{\text{crítico}} > t_{\text{calculado}}$ se rechaza

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

 <p>República de Colombia GOBIERNO DE SANTANDER</p>	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	11 de 18

	$H_1 =$ La pendiente es significativamente diferente de 0	H_0
Intercepto	$H_0 =$ La pendiente es igual a 0 $H_1 =$ La pendiente es significativamente diferente de 0	$t_{crítico} < t_{calculado}$ se rechaza H_1

Determinar el coeficiente de regresión lineal (r) para evaluar el ajuste al modelo lineal propuesto $y = mx + b$. El valor $r = 1$ indica una recta perfectamente lineal, $r = -1$ una recta perfectamente lineal de pendiente negativa y $r = 0$ la no correlación entre x y y .

El mejor indicador del modelo lineal no corresponde al valor de r sino al resultado de la aplicación de un test estadístico, en el cual se calcula un valor de t_{xy} con $n - 2$ grados de libertad y se compara con el valor $t_{crítico}$ para el nivel de confianza requerido.

Teniendo el valor de t_{xy} es posible utilizar el $t_{crítico}$ que corresponde al factor tomado de las tablas de distribución $t_{student}$ para un nivel de confianza de 95% y un nivel de significancia $\alpha = 0.05$, para a través del planteamiento de una hipótesis nula (H_0) y otra alternativa (H_1) verificar la correlación entre las variables. Las hipótesis y su evaluación se presentan en la siguiente tabla

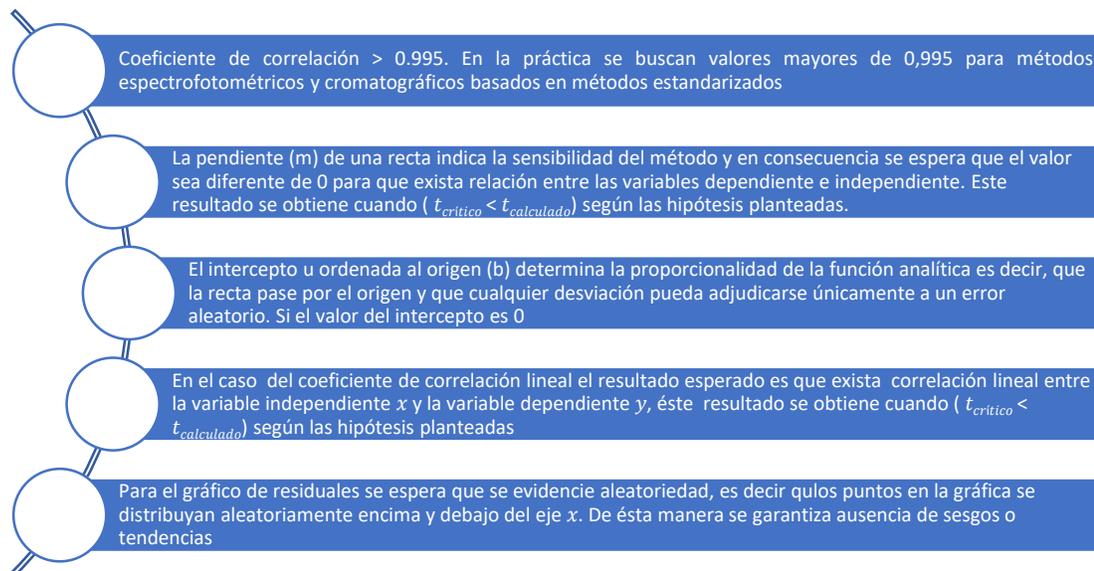
Evaluación Estadístico t coeficiente de regresión lineal		
Estimador de Regresión	Hipótesis	Evaluación
Coeficiente de regresión lineal	$H_0 =$ La concentración y la absorbancia no tienen una correlación lineal $H_1 =$ Existe una correlación lineal entre la concentración y la absorbancia	$t_{crítico} > t_{calculado}$ se rechaza H_0 $t_{crítico} < t_{calculado}$ se acepta H_0

Por último, la función de “regresión” permite obtener el gráfico de residuales que es una herramienta que permite definir si el comportamiento de las variables x y y satisfacen una distribución normal al evidenciarse aleatoriedad en los datos y ausencia de sesgos o tendencias.

- Los criterios de aceptación para evaluar la aptitud del método en el atributo de linealidad serán entonces:

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	12 de 18



- Si se presenta incumplimiento de los criterios de aceptación total o parcial, los analistas deben repetir las mediciones del componente de linealidad o intervalo de trabajo, si la desviación persiste, se debe suspender la verificación y realizar el respectivo trabajo no conforme con análisis causal. Una vez detectada la causa es posible iniciar nuevamente la verificación o validación.

8.4. Veracidad

- Preparar dos o tres estándares a partir del material de referencia certificado con concentraciones que se encuentren en distintos niveles del rango de trabajo. También es posible adicionar muestras de agua potable y/o envasada con una concentración conocida del mensurando de interés. La cantidad de mediciones está sujeta a la estabilidad del mensurando, sin embargo, se deben tener al menos 10 mediciones por cada estándar o muestra fortificada.

Si los analistas utilizan muestras fortificadas deben medir dichas muestras sin adicionarlas para luego efectuar las mediciones de las muestras fortificadas. La concentración del adicionado debería ser de al menos 10 veces el Límite de Detección del Método (LD) y/o igual al punto medio de la curva de calibración, o al nivel especificado por el método normalizado.

- Con el fin de determinar el grado de aproximación entre el valor promedio obtenido experimentalmente de una serie de resultados y un valor de referencia aceptado para cada estándar o matriz adicionada se calcula el porcentaje de sesgo relativo (%b) o porcentaje de error relativo (% error), el cual se expresa así:

$$\%b = \frac{\bar{x} - x_{ref}}{x_{ref}} \times 100$$

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	13 de 18

Donde:

\bar{x} = Promedio de las mediciones de cada estándar y muestra fortificada

x_{ref} = Valor de la concentración de cada estándar y muestra fortificada

También es posible evaluar la veracidad a través del porcentaje de recuperación (%R), cuyo algoritmo de cálculo para estándares, es el siguiente:

Para matrices fortificadas se puede calcular con la siguiente ecuación:

$$\% Rec = \frac{\bar{x}}{x_{ref}} \times 100$$

Para matrices fortificadas se puede calcular con la siguiente ecuación:

$$\% Rec = \frac{\bar{x}' - \bar{x}}{x_{adición}} \times 100$$

Donde:

\bar{x}' = Promedio de las mediciones de las muestras fortificadas

\bar{x} = Promedio de las mediciones de las muestras sin fortificar

$x_{adición}$ = Valor de la concentración del fortificado

Para evaluar si el método está libre de errores sistemáticos, es decir, si el valor obtenido del mensurando corresponde al valor esperado o verdadero, es común utilizar una prueba de significancia t, para comprobar la veracidad del método objeto de estudio

Para aplicar el estadístico t, es necesario calcular el valor de $t_{experimental}$ de la siguiente manera:

$$t_{experimental} = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\frac{s}{\sqrt{n}}}$$

Donde:

\bar{x} = Promedio de los valores del estándar o matriz fortificada medidos

μ_0 = Valor esperado o verdadero del estándar o matriz fortificada

s = Desviación estándar

n = Número de replicas realizadas del estándar o matriz fortificada

Teniendo el valor de $t_{experimental}$ es posible utilizar el $t_{crítico}$ que corresponde al factor tomado de las tablas de distribución $t_{student}$ para un nivel de confianza de 95% y un nivel de significancia $\alpha = 0.05$ con $n - 1$ grados de libertad, para a través del planteamiento de una hipótesis nula (H_0) y otra alternativa (H_1) evaluar si hay ausencia de errores sistemáticos. Las hipótesis y su evaluación se presentan en la siguiente tabla.

Evaluación Estadístico t para veracidad	
Hipótesis	Evaluación
H_0 = No hay diferencia significativa entre el valor medido y el valor teórico	$t_{crítico} > t_{exp}$ se acepta H_0
H_1 = Hay diferencias significativas entre el valor medido y el	$t_{crítico} < t_{exp}$ se rechaza H_0

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	14 de 18

valor teórico	
---------------	--

- Los valores de sesgo o porcentaje de sesgo relativo (%*b*) o el porcentaje de recuperación (%*R*) calculados para cada estándar o muestras fortificadas son comparados con los valores reportados en referentes técnicos como Standard Methods.

En caso de que el método de referencia no contenga estos comparadores el Laboratorio establece que el porcentaje de sesgo relativo (%*b*) debe ser $\leq 15\%$ y el porcentaje de recuperación (%*R*) debe oscilar en un rango entre 90 – 110%, el porcentaje de recuperación también puede ser establecido tomando históricos analíticos de muestras fortificadas del mismo parámetro.

Si se desean estimar y evaluar los estadísticos *t* a través de las pruebas de hipótesis, el resultado debe corresponder a la aceptación de la hipótesis nula H_0 ($t_{critico} > t_{calculado}$), comprobando así que la diferencia encontrada entre el valor medido y el valor teórico o verdadero es atribuible a errores aleatorios.

- Si se presenta incumplimiento de los criterios de aceptación total o parcial, los analistas deben repetir las mediciones del componente de linealidad o intervalo de trabajo, si la desviación persiste, se debe suspender la verificación y realizar el respectivo trabajo no conforme con análisis causal. Una vez detectada la causa es posible iniciar nuevamente la verificación o validación.

8.5. Repetibilidad o precisión

- Medir materiales de referencia (MRC/MR), muestras de agua potable y/o envasada o blancos de muestra fortificados a diversas concentraciones en todo el intervalo de trabajo con el método objeto de estudio conservando las siguientes condiciones: Mismo equipo y mismo analista, mismo laboratorio, corto plazo de tiempo.

Si el método en estudio utiliza curva de calibración utilizar las curvas de calibración obtenidas durante la verificación/validación para calcular la concentración de los estándares y muestras leídas. La cantidad de mediciones está sujeta a la estabilidad del mensurando, sin embargo, se deben tener entre 6 y 10 mediciones por cada estándar o muestra fortificada.

- Para cada concentración de estándar, muestra o blanco de muestra adicionada calcular: La desviación estándar (*s*), promedio \bar{x} y coeficiente de variación (%*CV*) utilizando las siguientes expresiones:

Desviación estándar (<i>s</i>)	Promedio (\bar{x})	Coficiente de variación (% <i>CV</i>)
$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$ Dónde: x_i = valor de la variable <i>x</i>	$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$ Dónde: x_i = valor de la variable <i>x</i> \bar{x} = promedio de la variable <i>x</i>	$\%CV = \frac{\bar{x}}{s}$ Donde: \bar{x} = Promedio de los valores medidos

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	15 de 18

\bar{x} = promedio de la variable x n = número de mediciones	n = número de mediciones	s = Desviación estándar de los valores medidos
---	----------------------------	--

- Los porcentajes de coeficiente de variación (%CV) calculados para cada estándar o muestras fortificadas son comparados con los valores reportados en referentes técnicos como Standard Methods.

En caso de que el método de referencia no contenga estos comparadores el Laboratorio establece que el porcentaje de coeficiente de variación (%CV) debe ser $\leq 15\%$. El porcentaje de coeficiente de variación también puede ser establecido tomando históricos analíticos de muestras duplicadas del mismo mensurando. Este criterio puede variar en algunos métodos de acuerdo a la técnica utilizada y en los niveles de concentración bajos.

- Si se presenta incumplimiento de los criterios de aceptación total o parcial, los analistas deben repetir las mediciones del componente de linealidad o intervalo de trabajo, si la desviación persiste, se debe suspender la verificación y realizar el respectivo trabajo no conforme con análisis causal. Una vez detectada la causa es posible iniciar nuevamente la verificación o validación.

8.6. Reproducibilidad o precisión intermedia

- Medir materiales de referencia (MRC/MR), muestras de agua potable y/o envasada o blancos de muestra fortificados a diversas concentraciones en todo el intervalo de trabajo con el método objeto de estudio aplicando algunas de las siguientes variaciones: diferentes analistas, diferentes equipos o diferentes días.

Si el método en estudio utiliza curva de calibración utilizar las curvas de calibración obtenidas durante la verificación/validación para calcular la concentración de los estándares y muestras leídas.

- Para cada grupo de mediciones efectuadas de la concentración de estándar, muestra o blanco de muestra adicionada de la misma concentración obtenidas por diferentes analistas, en diferentes equipos o en diferentes días calcular: la desviación estándar (s), promedio \bar{x} y coeficiente de correlación (%CV) empleando las ecuaciones descritas en la sección Precisión (Repetibilidad).

Es posible, comparar si hay diferencias significativas entre las mediciones realizadas al incluir la condición de variación, utilizando una prueba F de Fisher. Entonces, si por ejemplo se busca comparar si el analista 1 y 2 difieren en su precisión se emplea un contraste de dos colas y se plantean las hipótesis correspondientes para evaluar los resultados.

El contraste F considera la razón de las dos varianzas muestrales, es decir, la razón de los cuadrados de las desviaciones estándar, s_1^2/s_2^2 , para probar si es significativa la

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	16 de 18

diferencia entre los dos analistas, los dos instrumentos de medida o los dos días, y demostrar que $H_0: \sigma_1^2 / \sigma_2^2$

Para calcular el valor $F_{calculado}$ aplicar la siguiente ecuación:

$$F_{calculado} = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

Donde 1 y 2 se disponen en la ecuación de modo de que $F_{calculado}$ sea siempre > 1 . Para determinar el $F_{crítico}$, utilizar la tabla de valores críticos de F para un contraste de dos colas ($\alpha = 0.05$), teniendo en cuenta que el número de grados de libertad del numerador y denominador son $n_1 - 1$ y $n_2 - 2$, respectivamente. El contraste supone que las poblaciones de donde se extraen las muestras son normales. Las hipótesis y su evaluación se presentan en la siguiente tabla.

Evaluación Estadístico F para reproducibilidad	
Hipótesis	Evaluación
$H_0 =$ No hay diferencia significativa entre las varianzas de la condición de variación 1 y 2.	$F_{crítico} > F_{calculado}$ se acepta H_0
$H_1 =$ Hay diferencias significativas entre las varianzas de la condición de variación 1 y 2.	$F_{crítico} < F_{calculado}$ se rechaza H_0

- Los porcentajes de coeficiente de variación (%CV) calculados para cada estándar o muestras fortificadas son comparados con los valores reportados en referentes técnicos como Standard Methods.

En caso de que el método de referencia no contenga estos comparadores el Laboratorio establece que el porcentaje de coeficiente de variación (%CV) debe ser $\leq 15\%$. El porcentaje de coeficiente de variación también puede ser establecido tomando históricos analíticos de muestras duplicadas del mismo mensurando. Este criterio puede variar en algunos métodos de acuerdo a la técnica utilizada y en los niveles de concentración bajos.

- En caso de haber evaluado el estadístico F , si la hipótesis nula es verdadera entonces la relación de varianzas debería ser aproximadamente a 1. Las pequeñas diferencias respecto de 1 se deben a variaciones aleatorias, pero si la diferencia es demasiado grande no se podrá atribuir a esta causa. Si el valor calculado de F supera un cierto valor crítico (obtenido de las tablas) entonces se rechaza la hipótesis nula. Este valor crítico de F depende del tamaño de las dos muestras, del nivel de significación y del tipo de contraste realizado.

9. CONFIRMACIÓN DE LA VERIFICACIÓN

El Laboratorio aplicará confirmación de la verificación cuando ocurre alguna de las siguientes novedades:

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

	GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	17 de 18

- Desviaciones persistentes en pruebas de desempeño por causas propias del método.
- Desviaciones persistentes en comportamiento de los gráficos de control
- Cambio de analistas (Demostración inicial de la capacidad)
- Cambios en el método inicialmente verificado
- Cambio de instrumento de medición
- Cambios comprobados de respuesta instrumental
- Modificaciones o traslados de áreas

Los atributos a confirmar estarán definidos por la magnitud y el impacto de la novedad presentada. Sin embargo, se recomienda volver a realizar las mediciones de la totalidad de los parámetros de desempeño para evitar cualquier duda razonable sobre el comportamiento del método. Los resultados de esta confirmación deben ser anexados en el informe de verificación original.

10. 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 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.

11. CONTROL DE CAMBIOS

CONTROL DE CAMBIOS			
VERSIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN	APROBO
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina

 <p>República de Colombia GOBIERNO DE SANTANDER Gobernación de Santander</p>	<p>GUÍA DE VERIFICACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA MATRIZ AGUA LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE SALUD PÚBLICA</p>	CÓDIGO	MI-GS-GI-167
		VERSIÓN	0
		FECHA DE APROBACIÓN	22/08/2023
		PÁGINA	18 de 18

		DEL CAMBIO		
0	22/08/2023	Emisión inicial del documento	<p>Alba Rocío Orduz Amézquita Líder Grupo LDSP</p> <p>German Eduardo Marín Cárdenas Director de Salud Integral</p> <p>Diego Sánchez Báez Coordinador Grupo de Apoyo a la Gestión y Calidad</p> <p>César Ernesto Sánchez Aranda Director de Planeación y Mejoramiento en Salud</p>	<p>Javier Alonso Villamizar Suarez Secretario de Salud de Santander</p>

Versión	Elaboración	Revisión Técnica	Revisión de Calidad
0	Alejandra Galvis Vargas	-	Diana Gabriela Medina