

LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA EVALUACIÓN DE MÉTODOS DE ENSAYO VERSIÓN 02

Componente: Vocabulario y criterios generales

SUBDIRECCIÓN DE GESTIÓN DE CALIDAD DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA

DIRECCIÓN DE REDES EN SALUD PÚBLICA

Elaborado por: Jeannette Cristina Forero - Diana Patricia Martínez. Profesionales DRSP

Revisado por: Esther Cristina Barros, Ángela Coronado, Responsables Técnicos Grupos INS
Virología, Microbiología, Química y Toxicología

Aprobado por: Claudia Llerena Polo – Directora Técnica (E) RSP

Diciembre 2018

1. INTRODUCCIÓN

Desde el año 2015 la Subdirección de Gestión de Calidad LSP ha emitido lineamientos técnicos que orientan a los Laboratorios de Salud Pública acerca de temas específicos relevantes en su quehacer analítico y para el caso que nos ocupa, asociados a la validación/verificación de métodos de ensayo.

En esta oportunidad, este documento presenta una **actualización** de los lineamientos asociados a los ejercicios de validación/verificación de métodos de ensayo, ajustando:

- La denominación de los ejercicios de validación/verificación bajo el término “evaluación” de métodos de ensayo, acuñando la definición que presenta el documento CLSI M52: “**Evaluación:** Término genérico para cualquier investigación de las características de desempeño de un ensayo”.
- La definición técnica de los criterios recomendados por ampliación y adopción más rigurosa de referencias bibliográficas relacionadas incluyendo términos, definiciones y esquemas para realizar la evaluación de los métodos.
- El enfoque del documento a un abordaje temático, es decir, consolidando en anexos específicos los lineamientos para evaluar los métodos de ensayo según su naturaleza.

Por lo anterior, la presente actualización reemplaza a la versión 01 LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA LA ESTANDARIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ENSAYO publicado en 2015, el cual se declara obsoleto y es reemplazado en su totalidad por el presente lineamiento y sus anexos asociados.

2. OBJETIVO DEL LINEAMIENTO

Presentar criterios orientativos que permitan a los Laboratorios de Salud Pública realizar la planificación y desarrollo ejercicios de evaluación de métodos de ensayo con la rigurosidad técnica requerida, para demostrar objetivamente el aseguramiento de la validez de los resultados emitidos en el marco de su misionalidad.

3. ALCANCE DEL LINEAMIENTO

Los métodos cualitativos y cuantitativos empleados para la ejecución de ensayos, en las siguientes condiciones:

- Validación
- Validación por modificación de un método
- Verificación
- Comparación de métodos
- Revaluación de método

4. DEFINICIONES DE APLICACIÓN TRANSVERSAL

Las definiciones que se presentan son de aplicación transversal a los ejercicios de evaluación de métodos. Otras definiciones particulares pueden ser declaradas en los respectivos anexos que se generan según la naturaleza de los métodos.

- **Blanco de reactivos:** los reactivos utilizados durante el proceso analítico (incluyendo disolventes utilizados para extracción o disolución) se analizan para determinar si contribuyen a la señal de la medida. [EUROLAB, 2016].
- **Blanco de muestra:** se trata de muestras matriz sin presencia de analito, por ejemplo, muestra de orina humana sin fármaco específico, o una muestra de carne sin residuo de hormonas. Los blancos de muestra pueden ser difíciles de obtener, pero son necesarios para tener una estimación más real de las interferencias que pueden aparecer en un análisis de muestras de rutina. [EUROLAB, 2016].

NOTA ACLARATORIA DEL LABORATORIO — Se aclara que, a efectos de términos, el analito debe ser denominado “mensurando”, entendido como la magnitud que se desea medir [VIM, 2012].

- **Condición de repetibilidad de una medición:** condición de medición, dentro de un conjunto de condiciones que incluye el mismo procedimiento de medida, los mismos operadores, el mismo sistema de medida, las mismas condiciones de operación y el mismo lugar, así como mediciones repetidas del mismo objeto o de un objeto similar en un periodo corto de tiempo. [VIM, 2012]

NOTA 1 — Una condición de medición es una condición de repetibilidad únicamente respecto a un conjunto dado de condiciones de repetibilidad

NOTA 2 — En química, el término “condición de precisión intra-serie” se utiliza algunas veces para referirse a este concepto.

- **Condición de precisión intermedia de una medición,** f: condición de medición, dentro de un conjunto de condiciones que incluye el mismo procedimiento de medición, el mismo lugar y mediciones repetidas del mismo objeto u objetos similares durante un periodo amplio de tiempo, pero que puede incluir otras condiciones que involucren variaciones. [VIM, 2012].

NOTA 1 — Las variaciones pueden comprender nuevas calibraciones, patrones, operadores y sistemas de medida.

NOTA 2 — En la práctica, conviene que toda especificación relativa a las condiciones incluya las condiciones que involucren variaciones y las que no.

NOTA 3 — En química, el término “condición de precisión inter-serie” se utiliza algunas veces para referirse a este concepto.

- **Condición de reproducibilidad de una medición:** condición de medición, dentro de un conjunto de condiciones que incluye diferentes lugares, operadores, sistemas de medida y mediciones repetidas de los mismos objetos u objetos similares. [VIM, 2012]

NOTA 1 — Los diferentes sistemas de medición pueden utilizar diferentes procedimientos de medida.

NOTA 2 — En la práctica, conviene que toda especificación relativa a las condiciones incluya las condiciones que varían y las que no.

- **Control/Material de control:** un dispositivo, solución o preparación liofilizada prevista para el uso en el proceso de control de calidad [CLSI EP12-A2].

NOTA 1 — La reacción esperada o concentración del analito de interés es conocida dentro de los límites determinados durante el proceso de preparación y confirmación para el uso previsto.

NOTA 2 — Los materiales de control no deben ser usados para calibración dentro del mismo proceso en que se usen como controles.

- **Coefficiente de variación:** para una característica no negativa, razón entre la desviación estándar y el promedio [ISO 3534-1]

NOTA1 — La razón puede ser expresada como un porcentaje.

NOTA 2 — El término “desviación estándar relativa” es usado a veces como una alternativa de “coeficiente de variación”, pero este uso no es recomendado.

- **Curva de calibración:** expresión de la relación entre una indicación y el valor medido correspondiente. [VIM, 2012]
- **Dato:** característica o información, usualmente numérica, que es recolectada a través de observación. [OECD]. Mediciones u observaciones que se recopilan como fuente de información. [Australian Bureau of Statistics]
- **Dato atípico:** valor (es) específico (s) de un conjunto de valores obtenidos de muestras, consideradas como no pertenecientes a la misma distribución de los otros valores muestrales, sobre la base de una prueba estadística, especificada probabilidad α (por ejemplo, 5% o menos). [AOAC].
- **Desviación estándar de la media:** La desviación estándar de la media \bar{X} de n valores tomados de una población viene dada por: [EURACHEM, 2012]

$$s_{\bar{X}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

- **Efecto matriz:** el efecto combinado de todos los componentes de la muestra distintos del analito en la medición de la cantidad. Si un componente específico puede identificarse como causante de un efecto, esto se conoce como interferencia. [IUPAC Gold Book]
- **Error aleatorio de medida,** m , error aleatorio, m : componente del error de medida que, en mediciones repetidas, varía de manera impredecible. [VIM, 2012].

NOTA 1 — El valor de referencia para un error aleatorio es la media que se obtendría de un número infinito de mediciones repetidas del mismo mensurando.

NOTA 2 — Los errores aleatorios de un conjunto de mediciones repetidas forman una distribución que puede 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,** m : error, m . Diferencia entre un valor medido de una magnitud y un valor de referencia. [VIM 2012].

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**, m error sistemático, m: componente del error de medida que, en mediciones repetidas, permanece constante o varía de manera predecible. [VIM 2012].

NOTA 1 — El valor 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.

NOTA 2 — El error 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 aleatorio.

- **Especificidad**: se utiliza como sinónimo de la selectividad, aunque debería reservarse para aquellas situaciones, donde la respuesta obtenida solo se puede producir con una única entidad química. [AEFI 2001].
- **Exactitud de medida**, **f exactitud**, **f**: proximidad entre un valor medido y un valor verdadero de un mensurando. [VIM 2012]

NOTA 1 — El concepto “exactitud de medida” no es una magnitud y no se expresa numéricamente. Se dice que una medición es más exacta cuanto más pequeño es el error 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.

NOTA 3 — La exactitud de medida se interpreta a veces como la proximidad entre los valores medidos atribuidos al mensurando.

- **Evaluación**: término genérico para cualquier investigación de las características de desempeño de un ensayo. [CLSI M52]
- **Intervalo de confianza**: intervalo en torno al valor estimado que contiene el valor real con una probabilidad determinada. Se aplica en diversas situaciones: límites de confianza de una determinación individual, de una media de resultados, de una variancia, de una recta de regresión, etc. [AEFI 2001].
- **Límite de Cuantificación (LOQ)**: el límite de cuantificación también se denomina límite de determinación, sin embargo, el término límite de cuantificación es preferido para diferenciarlo de LOD. De forma similar a la LOD, la LOQ se puede dividir en dos componentes, límite de cuantificación del método (MQL) y límite de cuantificación instrumental (IQL).

El MQL puede definirse como la cantidad más pequeña de analito que se puede identificar y cuantificar con un cierto grado de fiabilidad dentro de una matriz particular (por un método específico). La IQL puede definirse como la cantidad más pequeña de un analito que puede ser identificada y cuantificada de forma fiable por el instrumento. [NATA 2013].

NOTA ACLARATORIA DEL LABORATORIO - Se aclara que, a efectos de términos, el analito debe ser denominado “mensurando”, entendido como la magnitud que se desea medir [VIM 2012].

- **Límite de Detección (LOD):** valor medido, obtenido mediante un procedimiento de medida dado, con una probabilidad β de declarar erróneamente la ausencia de un constituyente en un material, dada una probabilidad α , de declarar erróneamente su presencia. [VIM 2012]

NOTA 1 — La IUPAC recomienda por defecto los valores de α y β 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”

- **Magnitud.** F: propiedad de un fenómeno, cuerpo o sustancia, que puede expresarse cuantitativamente mediante un número y una referencia. [VIM 2012].

NOTA — El concepto de “magnitud” puede dividirse, de forma genérica, en “magnitud física”, “magnitud química” y “magnitud biológica”, o bien en magnitud de base y magnitud derivada

- **Control/Material de control:** un dispositivo, solución o preparación liofilizada previsto para el uso en el proceso de control de calidad [CLSI EP12-A2].

NOTA 1 — La reacción esperada o concentración del analito de interés es conocida dentro de los límites determinados durante el proceso de preparación y confirmación para el uso previsto.

NOTA 2 — Los materiales de control no deben ser usados para calibración dentro del mismo proceso en que se usen como controles.

- **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 incertidumbres y trazabilidades asociadas, empleando procedimientos válidos. [VIM 2012].

EJEMPLO Suero humano, con valores asignados a la concentración de colesterol y a la incertidumbre de medida indicados en un certificado, empleado como calibrador o como material para el control de la veracidad de la medida

NOTA 1 — La “documentación” mencionada se proporciona en forma de “certificado” (véase la 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.

NOTA 3 — En esta definición, el término “incertidumbre” se refiere tanto a la “incertidumbre de la medida” como a la “incertidumbre del 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 (Accred. Qual. Assur.:2006).

NOTA 5 — La definición de ISO/REMCO es análoga (Accred. Qual. Assur.:2006) pero utiliza el calificativo “metrológica” tanto para una magnitud como para una propiedad cualitativa.

- **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. [VIM 2012].

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.

NOTA 3 — Los materiales de referencia comprenden materiales que representan tanto magnitudes como propiedades cualitativas.

EJEMPLO 1 Ejemplos de materiales de referencia que representan magnitudes

- a) agua de pureza declarada, cuya viscosidad dinámica se emplea para la calibración de viscosímetros.
- b) suero humano sin valor asignado a la concentración de colesterol inherente, utilizado solamente como material para el control de la precisión de la medida.
- c) tejido de pescado con una fracción másica determinada de dioxina, utilizado como calibrador.

EJEMPLO 2 Ejemplos de materiales de referencia que representan propiedades cualitativas

- a) carta de colores mostrando uno o más colores especificados.
- b) ADN conteniendo una secuencia especificada de nucleótido.
- c) orina conteniendo 19-androstenediona.

NOTA 4 — Algunas veces un material de referencia se incorpora a un dispositivo fabricado especialmente.

EJEMPLO 1 Sustancia de punto triple conocido en una célula de punto triple.

EJEMPLO 2 Vidrio de densidad óptica conocida, en un soporte de filtro de transmitancia.

EJEMPLO 3 Esferas de granulometría uniforme montadas en un portamuestras de microscopio.

NOTA 5 — Algunos materiales de referencia tienen valores asignados que son metrológicamente trazables a una unidad de medida fuera de un sistema de unidades. Tales materiales incluyen vacunas a las que la Organización Mundial de la Salud ha asignado Unidades Internacionales (UI).

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.

NOTA 8 — La definición según ISO/REMCO es análoga, pero emplea el término “proceso de medida” para indicar “examen” (ISO 15189:2007, el cual cubre tanto una medición de la magnitud como el examen de una propiedad cualitativa).

- **Mensurando, m:** magnitud que se desea medir. [VIM, 2012].

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 4 — En química, la “sustancia a analizar”, el “analito”, 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.

- **Medición, f, medida, f:** proceso que consiste en obtener experimentalmente uno o varios valores que pueden atribuirse razonablemente a una magnitud. [VIM 2012].

NOTA 1 — Las mediciones no son de aplicación a las propiedades cualitativas.

NOTA 2 — La medición supone una comparación de magnitudes, e incluye 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.

- **Método alternativo:** método de análisis que detecta o cuantifica, para una categoría determinada de productos, el mismo analito de forma semejante a la detección o cuantificación mediante el correspondiente método de referencia. [ISO 16140-1]

NOTA 1 — El método puede ser objeto de propiedad. El término "alternativo" se utiliza haciendo referencia al "procedimiento de análisis y sistema de reacción" global. Este término incluye a todos los ingredientes, tanto materiales como de otro tipo, necesarios para la implementación del método.

- **Método cualitativo:** método de análisis cuyo resultado es si el analito se detecta o no se detecta, tanto de forma directa como indirecta, en una porción para análisis definida. [ISO 16140-1]
- **Método cuantitativo:** método de análisis cuyo resultado es la cantidad (recuento) del analito medido tanto de forma directa (por ejemplo, recuento dentro de una masa o un volumen) como indirecta (por ejemplo, absorbancia de color, impedancia, etc.) en una porción para análisis definida. [ISO 16140-1].
- **Método de medida, m:** descripción genérica de la secuencia lógica de operaciones utilizadas en una medición. [VIM 2012].
- **MQC** - Material para control de calidad: material destinado a ser utilizado en un sistema de prueba para estimar la precisión del método y detectar desviaciones analíticas sistemáticas que puedan surgir de variación del sistema de medición (Método, analistas, equipos, medio ambiente, tiempo, muestra). [Adaptado del documento CLSI MM06-A2]
- **MRI:** material de referencia interno (*in house* reference material): Sustancia o material no certificado producido por un laboratorio, del cual los valores de una o más de sus propiedades son suficientemente homogéneas y bien establecidas como para utilizarse para la validación. [ISO 16140-1].
- **Muestra (material) adicionada:** muestra natural o real a la cual se le ha adicionado una cantidad conocida del mensurando que se estudia. Esta adición debe hacerse en la forma prevista para que sea reproducible. Debe ponerse atención en los valores de concentración de modo que la adición no supere el intervalo de trabajo del método. [Adaptado AEFI, 2001 / EUROLAB, 2016].]
- **Muestras de rutina:** las muestras de rutina son útiles ya que proporcionan información sobre precisión, interferencias, etc., que pueden aparecer durante el trabajo diario. Si se conoce adecuadamente el analito contenido en el material a ensayo, se puede realizar una evaluación del sesgo de medida. El uso de un método de referencia puede proporcionar una estimación precisa sobre el contenido del analito, aunque estos métodos no siempre están disponibles. [EUROLAB, 2016]. Se aclara que a efectos de términos el analito debe ser denominado "mensurando", entendido como la magnitud que se desea medir [VIM 2012].
- **Precisión de medida, f precisión, f:** proximidad entre las indicaciones o los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones especificadas [VIM 2012]

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 (véase la norma ISO 5725-3:1994).

NOTA 3 — La precisión se utiliza para definir la repetibilidad de medida, la precisión intermedia y la reproducibilidad.

NOTA 4 — Con frecuencia, “precisión de medida” se utiliza, erróneamente, en lugar de “exactitud de medida”.

- **Precisión intermedia de medida:** precisión de medida bajo un conjunto de condiciones de precisión intermedia. [VIM 2012]
- **Principio de medida, m:** fenómeno que sirve como base de una medición. [VIM 2012].

EJEMPLO 1 El efecto termoeléctrico aplicado a la medición de temperatura.

EJEMPLO 2 La absorción de energía aplicada a la medición de la concentración de cantidad de sustancia.

EJEMPLO 3 La disminución de la concentración de glucosa en la sangre de un conejo en ayunas, aplicada a la medición de la concentración de insulina en una preparación.

NOTA — El fenómeno puede ser de naturaleza física, química o biológica.

- **Procedimiento de medida, m:** 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. [VIM 2012].

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.

NOTA 3 — El procedimiento de medida a veces se denomina standard operating procedure (SOP) en inglés, o mode opératoire de mesure en francés. Esta terminología no se utiliza en español.

- **REMCO:** Committee on reference materials.
- **Repetibilidad de medida:** precisión de medida bajo un conjunto de condiciones de repetibilidad. [VIM 2012]. La proximidad del acuerdo entre los resultados independientes obtenidos con el mismo método en idéntico material de ensayo, en las mismas condiciones (mismo operador, mismo aparato, mismo laboratorio y en cortos intervalos de tiempo). La medida de repetibilidad es la desviación estándar, calificada con el término: «repetibilidad» como desviación estándar de repetibilidad. En algunos contextos, la repetibilidad puede definirse como el valor por debajo del cual la diferencia absoluta entre dos resultados de ensayo individuales obtenidos en las condiciones descritas, puede esperarse que se encuentren con una probabilidad especificada. [IUPAC Gold Book 2014]
- **Réplicas y repeticiones:** se entiende como réplicas o replicados a los análisis sucesivos de una muestra en las mismas condiciones utilizando el método analítico completo, desde la preparación de la muestra hasta la medición final del analito (mensurando). Las mediciones repetidas de la muestra final (duplicado, triplicado) que se realizan para mejorar la precisión (instrumental, por ejemplo) son repeticiones. [Adaptado de AEFI 2001].
- **Reproducibilidad de medida:** precisión de medida bajo un conjunto de condiciones de reproducibilidad. [VIM 2012]. Proximidad del acuerdo entre los resultados independientes obtenidos con el mismo material de ensayo, pero bajo condiciones diferentes (diferentes operadores, diferentes aparatos, diferentes laboratorios y / o después de diferentes

intervalos de tiempo). La medida de reproducibilidad es la desviación estándar, calificada con el término «reproducibilidad» como desviación estándar de reproducibilidad. En algunos contextos puede definirse como el valor por debajo del cual la diferencia absoluta entre dos resultados sobre un material idéntico obtenido en las condiciones anteriores puede esperarse que se encuentre con una probabilidad especificada. Obsérvese que una declaración completa de reproducibilidad requiere especificación de las condiciones experimentales que difieren. [IUPAC 2014]

- **Resultado de medida**, m: resultado de una medición, m: Conjunto de valores de una magnitud atribuidos a un mensurando, acompañados de cualquier otra información relevante disponible. [VIM 2012].
- **Revalidación**: repetición total o parcial de la validación de un método analítico debido a modificaciones en el propio método, equipos, muestras a analizar, etc., al objeto de garantizar que los resultados continúan siendo fiables. [AEFI 2001]. A efectos prácticos en el laboratorio se le denomina revaluación del método.
- **Robustez**: la “robustez” de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para permanecer no afectado por pequeñas variaciones premeditadas de los parámetros del método. La robustez proporciona una indicación de la fiabilidad del método durante su uso normal. [EUROLAB, 2016].
- **Selectividad**: la capacidad de un método para determinar exactamente y específicamente el analito de interés en presencia de otros componentes en una matriz de muestra bajo las condiciones de prueba establecidas. [NATA 2018].
NOTA ACLARATORIA DEL LABORATORIO: Se aclara que, a efectos de términos, el analito debe ser denominado “mensurando”, entendido como la magnitud que se desea medir [VIM 2012].
- **Selectividad** (en un análisis): cualitativa - la medida hasta la cual otras sustancias interfieren en la determinación de una sustancia de acuerdo con un procedimiento dado. Cuantitativa - un término usado en conjunción con otros sustantivos (por ejemplo, constante de..., coeficiente de..., índice de..., factor de..., número de...) para la caracterización cuantitativa de interferencias’. [IUPAC Orange Book]. Término que expresa cualitativamente el grado en que otras sustancias interfieren con la determinación de una sustancia de acuerdo con un procedimiento dado. [IUPAC 2014]
- **Sensibilidad**: se define como la capacidad o habilidad del método de detectar inequívocamente un analito/parámetro al analizar una muestra determinada. [ICH].
- **Sesgo de medida**, m. sesgo, m: valor estimado de un error sistemático. [VIM 2012]
- **Sistema de medida**, m: conjunto de uno o más instrumentos de medida y, frecuentemente, otros dispositivos, incluyendo reactivos e insumos varios, ensamblados y adaptados para proporcionar valores medidos dentro de intervalos especificados, para magnitudes de naturalezas dadas. [VIM 2012]

NOTA — Un sistema de medida puede estar formado por un único instrumento de medida.

- **Trazabilidad m etrológica**: propiedad 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. [VIM 2012]

NOTA 1 — En esta definición, la referencia puede ser la definición de una unidad de medida, mediante una realización práctica, un procedimiento de medida que incluya la unidad de medida cuando se trate de una magnitud no ordinal, o un patrón.

NOTA 2 — La trazabilidad metrológica requiere una jerarquía de calibración establecida

NOTA 3 — La especificación de la referencia debe incluir la fecha en la cual se utilizó dicha referencia, junto con cualquier otra información metrológica relevante sobre la referencia, tal como la fecha en que se haya realizado la primera calibración en la jerarquía.

NOTA 4 — Para mediciones con más de una magnitud de entrada en el modelo de medición, cada valor de entrada debiera ser metrológicamente trazable y la jerarquía de calibración puede tener forma de estructura ramificada o de red. El esfuerzo realizado para establecer la trazabilidad metrológica de cada valor de entrada debería ser en proporción a su contribución relativa al resultado de la medición.

NOTA 5 — La trazabilidad metrológica de un resultado de medida no garantiza por sí misma la adecuación de la incertidumbre de medida a un fin dado, o la ausencia de errores humanos.

NOTA 6 — La comparación entre dos patrones de medida puede considerarse como una calibración si ésta se utiliza para comprobar, y si procede, corregir el valor y la incertidumbre atribuidos a uno de los patrones.

NOTA 7 — La ILAC considera que los elementos necesarios para confirmar la trazabilidad metrológica son: una cadena de trazabilidad metrológica ininterrumpida a un patrón internacional o a un patrón nacional, una incertidumbre de medida documentada, un procedimiento de medida documentado, una competencia técnica reconocida, la trazabilidad metrológica al SI y los intervalos entre calibraciones (véase ILAC P-10:2002).

NOTA 8 - Algunas veces el término abreviado “trazabilidad” se utiliza en lugar de “trazabilidad metrológica” así como para otros conceptos, como trazabilidad de una muestra, de un documento, de un instrumento, de un material, etc., cuando interviene el historial (“traza”) del elemento en cuestión. Por tanto, es preferible utilizar el término completo “trazabilidad metrológica” para evitar confusión.

- **Validación:** verificación de que los requisitos especificados son adecuados para un uso previsto. [VIM 2012]

EJEMPLO Un procedimiento de medida habitualmente utilizado para la medición de la concentración en masa de nitrógeno en agua, puede también validarse para la medición en el suero humano.

- **Valor de referencia aceptado:** un valor que sirve como referencia acordada para comparaciones y se deriva como: [ISO 3534-1].
 - Un valor teórico o establecido, basado en principios científicos;
 - Un valor asignado o certificado, basado en trabajo experimental de alguna organización nacional o internacional;
 - Un valor de consenso o certificado, basado en trabajo experimental en colaboración bajo el auspicio de un grupo científico o de ingeniería
 - Cuando a), b), y c) no estén disponibles, la experimentación de la magnitud (medible), es decir, la media de una población específica de mediciones.
- **Valor verdadero de una magnitud,** m valor verdadero, m: valor de una magnitud compatible con la definición de la magnitud. [VIM 2012].

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 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 las otras componentes de la incertidumbre de medida, 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.

- **Verificación, F:** aportación de evidencia objetiva de que un elemento satisface los requisitos especificados. [VIM 2012]

EJEMPLO 1 — La confirmación de que un material de referencia declarado homogéneo lo es para el valor y el procedimiento de medida correspondientes, para muestras de masa de valor hasta 10 mg.

EJEMPLO 2 — La confirmación de que se satisfacen las propiedades de funcionamiento declaradas o los requisitos legales de un sistema de medida.

EJEMPLO 3 — La confirmación de que puede alcanzarse una incertidumbre objetivo.

NOTA 1 — Cuando sea necesario, es conveniente tener en cuenta la incertidumbre de medida.

NOTA 2 — El elemento puede ser, por ejemplo, un proceso, un procedimiento de medida, un material, un compuesto o un sistema de medida.

NOTA 3 — Los requisitos especificados pueden ser, por ejemplo, las especificaciones del fabricante.

NOTA 4 — En metrología legal, la verificación, tal como la define el VIML, y en general en la evaluación de la conformidad, puede conllevar el examen, marcado o emisión de un certificado de verificación de un sistema de medida.

NOTA 5 — No debe confundirse la verificación con la calibración. No toda verificación es una validación.

NOTA 6 — En química, la verificación de la identidad de una entidad, o de una actividad, requiere una descripción de la estructura o las propiedades de dicha entidad o actividad.

- **Veracidad de medida, f veracidad, f:** proximidad entre la media de un número infinito de valores medidos repetidos y un valor de referencia. [VIM 2012].

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.

NOTA 3 — No debe utilizarse el término “exactitud de medida” en lugar de “veracidad de medida” y viceversa.

5. CONTEXTO DE LA EVALUACIÓN DE MÉTODOS DE ENSAYOS

- **Validación.** Este tipo de ejercicio puede requerirse típicamente en las situaciones que se detallan a continuación y en cualquier caso involucran una evaluación completa de los parámetros de desempeño del método, asegurando una representatividad estadística del tamaño de muestra para inferir el comportamiento del método y su adecuación al uso previsto:
 - Métodos desarrollados por el laboratorio
 - Métodos reconocidos por la comunidad científica: se debe establecer el alcance de la evaluación según la información de validación primaria disponible y la adherencia o modificación frente a las condiciones definidas por

quien desarrolló el método. En caso de no contar con información concreta o suficiente sobre la evaluación, se debe dimensionar un ejercicio de validación.

- **Verificación.** Aplica cuando el objetivo del ejercicio es verificar bajo las condiciones de operación del laboratorio que se cumplen las especificaciones de desempeño de un método ya validado por quien lo desarrolló. Típicamente los métodos seleccionados para verificación corresponden a métodos normalizados o no normalizados del fabricante (método del fabricante).
- **Validación por modificación.** Cuando a un método normalizado/ no normalizado del fabricante que se adopte por primera vez o que ya haya sido verificado en el laboratorio, se le quieran incorporar ajustes o extenderlo a un nuevo alcance; este contexto corresponde a validación por modificación, designando al método ajustado como “método alterno”. Los ajustes pueden corresponder a ampliación de matrices alcance del método, modificación de parámetros de ejecución del ensayo tales como tiempos de incubación, volúmenes de muestra/diluyente, etc.

Este ejercicio debe contar con un grado de desarrollo que permita asegurar que los parámetros de funcionamiento obtenidos responden a los criterios establecidos en función de las necesidades de los clientes y que son adecuados al uso previsto. Típicamente se debe incluir evaluación de “robustez” del método frente al cambio deliberado que se ha introducido (modificación)

- **Comparación de métodos.** Cuando se hace necesario demostrar la equivalencia entre dos métodos, es decir, entre un método nuevo (método alterno) y uno tomado como referencia, el cual típicamente corresponde a un “método de referencia” u otro método que cuente con un soporte robusto de validación primaria.
- **Revaluación periódica.** Cuando se debe construir evidencia para demostrar que el método sigue comportándose según las mismas especificaciones establecidas en su evaluación inicial. La evidencia puede ser obtenida a partir de los datos derivados del control de calidad analítico (evaluación histórica/retrospectiva), ejercicios de seguimiento al desempeño o mediante un nuevo ejercicio prospectivo tipo verificación. En cualquier caso, se debe realizar un análisis integral frente a los resultados obtenidos en la evaluación inicial.

6. DISEÑOS EXPERIMENTALES DE EVALUACIÓN DE MÉTODOS

Los criterios generales para la evaluación de métodos se detallan en el lineamiento ESTRATEGIAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE DISEÑOS EXPERIMENTALES DE VALIDACIÓN VERSIÓN 01 publicado en 2016. Sin embargo, dada la presente actualización se realizará un abordaje específico a la luz de las referencias bibliográficas particulares para los siguientes aspectos, los cuales se verán reflejados en los anexos derivados de este lineamiento:

- Tamaño de muestra: Concretando las estrategias de mejor aplicación según la naturaleza del método
- Parámetros a evaluar: Concretando los parámetros aplicables según la naturaleza del método.

7. CRITERIOS ESPECÍFICOS PARA EVALUACIÓN DE MÉTODOS

En coherencia con el enfoque de la presente actualización, se publicarán gradualmente, anexos para aportar los criterios específicos que permiten evaluar los métodos de acuerdo con su naturaleza. Los anexos alcance de la presente versión corresponden a:

- Evaluación de métodos ELISA
- Evaluación de métodos microbiológicos Número Más Probable (NMP)

8. CRITERIOS PARA REEVALUACIÓN DE MÉTODOS

Cada vez que sea requerido evaluar un cambio que impacte alguno de los parámetros establecidos a través de un ejercicio de evaluación previo, se deben considerar las siguientes alternativas de reevaluación:

- **Paso del tiempo.** Para demostrar que el método sigue comportándose según las especificaciones definidas. La periodicidad de reevaluación del método depende de los factores que puedan introducir variabilidad en el sistema de medición; típicamente podría sugerirse un periodo de dos años para realizar un nuevo ejercicio de evaluación del método de ensayo o consolidar datos obtenidos en el marco de actividades de evaluación del desempeño del personal / control de calidad analítico. En cualquier caso se debe desarrollar nuevamente el análisis de datos, aplicando las herramientas estadísticas pertinentes y emitir una actualización del informe de evaluación del método que dé cuenta del mantenimiento de las características de desempeño del mismo.
- **Cambios a un método que ya ha sido evaluado.** Cuando se hacen cambios en un método ya evaluado, se debe diseñar el ejercicio de reevaluación considerando el impacto sobre las características de desempeño establecidas en la evaluación inicial, con el objeto de establecer la extensión del ejercicio a desarrollar. Las condiciones de cambios pueden corresponder, pero no limitarse a:
 - Adición de las matrices alcance del método: corresponde a la inclusión de nuevas matrices para analizar o modificaciones importantes en la matriz estudiada habitualmente.
 - Recambio tecnológico que involucre modificaciones instrumentales que supongan variaciones del sistema de medida (tecnología de medición) de los equipos utilizados en el ensayo.
 - Modificaciones de condiciones en la ejecución del ensayo: cuando se decide realizar alguna modificación en parámetros como tiempos de agitación, proceso de extracción, tiempos de incubación, etc., producto de necesidades identificadas como parte del uso del método.
- **Cambios fundamentales en infraestructura física:** cuando se produzcan cambios en la infraestructura del área analítica que involucren adecuaciones extensas del espacio, se debe realizar un ejercicio de evaluación simplificado para demostrar que el cambio no afecta las características de desempeño del método y siguen estando conformes con las especificaciones definidas en el ejercicio de evaluación inicial.
- **Cambios realizados por el organismo que publicó el método de ensayo:** en este caso la evaluación del método se debe repetir con la extensión necesaria de acuerdo con el impacto del cambio. [ISO 17025:2017]

9. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

- (1) AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION, AMERICAN WATER WORKS ASSOCIATION, WATER POLLUTION CONTROL FEDERATION (APHA), THE AMERICAN WATER WORKS ASSOCIATION (AWWA), AND THE WATER ENVIRONMENT FEDERATION (WEF). Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 2017. 23th Edition. 9-1 A 9-22.
- (2) ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACÉUTICOS DE LA INDUSTRIA – AEFI. Validación de métodos analíticos. Barcelona. 2001.
- (3) B. MAGNUSSON, Y U. ÖRNEMARK (eds.) Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, (2nd ed. 2014). Disponible en from www.eurachem.org.
- (4) EUROLAB ESPAÑA. P.P. MORILLAS Y COLABORADORES La. Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos – Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados 1ª ed. 2016. Disponible en www.eurachem.org
- (5) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Validation of analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1). Disponible en https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf
- (6) ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT - OECD. Glossary of statistical terms, 2007. Disponible en <https://stats.oecd.org/glossary/download.asp>

10. DOCUMENTOS DE APOYO

- ASSOCIATION OF OFFICIAL AGRICULTURAL CHEMISTS. Appendix O - Glossary-AOAC Intl BPMM Task Force 9-30-05. Disponible en <https://www.fda.gov/downloads/Food/FoodScienceResearch/UCM088772.pdf>
- AUSTRALIAN BUREAU OF STATISTICS. Disponible en <http://www.abs.gov.au/websitedbs/a3121120.nsf/home/statistical+language+-+statistical+language+glossary>
- B. MAGNUSSON, Y U. ÖRNEMARK (eds.) Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, (2nd ed. 2014). ISBN 978-91-87461-59-0. Disponible en www.eurachem.org.
- CENTRO ESPAÑOL DE METROLOGÍA. Vocabulario Internacional de Metrología Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados. 3ª edición 2012. Disponible en <https://www.cem.es/sites/default/files/vim-cem-2012web.pdf>
- CLINICAL & LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. CLSI EP12-A2 - User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline—Second Edition, 2008
- CLINICAL & LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. CLSI M52 - Verification of Commercial Microbial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing Systems, 1st Edition, 2015
- INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO 3534-1:2006. Statistics -- Vocabulary and symbols -- Part 1: General statistical terms and terms used in probability.
- EUROLAB. Cuantificación de la Incertidumbre en Medidas Analíticas. Primera edición española, 2012. Disponible en http://www.citac.cc/QUAM2012_P1_ES.pdf

- INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- IUPAC Gold Book. Compendium of Chemical Terminology Version 2.3.3; 2014. Disponible en <https://iupac.org>
- IUPAC Orange Book. - Vocabulary of concepts and terms in analytical chemistry, 4th edition. Disponible en <https://iupac.org>
- NATA Technical Note 17 - Guidelines for the validation and verification of quantitative and qualitative test methods, 2018. Disponible en <https://www.nata.com.au/phocadownload/gen-accreditation-guidance/Validation-and-Verification-of-Quantitative-and-Qualitative-Test-Methods.pdf>