

COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



Organización
Mundial de la Salud

S

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Roma, Italia - Tel: (+39) 06 57051 - Correo electrónico: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

Tema 8 del programa

CX/PR 17/49/11

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS

49.^a reunión

Beijing, China, 24-29 de abril de 2017

Directrices sobre criterios de rendimiento para métodos de análisis para la determinación de residuos de plaguicidas en los alimentos

Observaciones en el Trámite 6 (respuestas a la circular [CL 2016/27-PR](#))

Observaciones de Albania, Australia, Canadá, China, Colombia, Costa Rica, Cuba, Egipto, Unión Europea, Haití, AIEA, India, México, Nueva Zelandia, Tailandia, Uruguay, EE. UU.

Antecedentes

1. Este documento compila las observaciones recibidas a través del Sistema de observaciones en línea del Codex (OCS) en respuesta a la carta circular CL 2016/27-PR publicada en julio de 2016 (**Anexo I**). De acuerdo con el OCS, las observaciones se compilan en el siguiente orden: se enumeran primero las observaciones generales, seguidas de las observaciones en párrafos específicos.

Guía para interpretar la tabla de observaciones

2. Las observaciones enviadas a través del OCS han sido recopiladas en la tabla de observaciones, adjunta como **Anexo I**.

3. De acuerdo con el OCS, a cada párrafo del **proyecto de norma** se le asigna un número (es decir, el título, sección, subsecciones, textos, notas a pie de página y en el caso de cuadros, cada cuadrícula)

4. Para facilitar la referencia, el proyecto de norma ha sido realizado con párrafos numerados automáticamente tal y como los asigna el OCS, y se adjunta en el presente documento como **Anexo II**.

5. Las columnas en el **Anexo I** se titulan como sigue:

- **“Para”** se refiere al número de párrafo asignado al proyecto de norma por el OCS (el número de párrafo se puede encontrar en el Anexo II).
- **“Texto”** se refiere al texto del párrafo en el que se ha propuesto un cambio u observación. Este texto puede ser el texto original (si sólo se ha hecho una observación), o el texto propuesto (si también ha sido sugerida una modificación textual).
- **“T”** se refiere a la clasificación de las observaciones. **C** es cuando los usuarios proporcionan sólo una observación, mientras que **P** es cuando también sugieren un cambio propuesto. En el primer caso, se ha insertado en el sistema el texto original con una explicación; en el segundo caso, se ha insertado el texto revisado con o sin una explicación.
- **“Observación”** incluye la categoría de la observación, el autor y el texto completo de la observación.

6. Se recomienda que la tabla de observaciones (Anexo I) se lea al lado o junto con el Anexo II.

Tabla de observaciones recopiladas para las Directrices sobre criterios de rendimiento para métodos de análisis para la determinación de residuos de plaguicidas en los alimentos

Para	Texto	T	Observación
G	(Observación general)	C	<p>Observación de México <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>México TEMA 3.1.1 Acetocloro (280) Los ensayos disponibles utilizaron tres aplicaciones comparadas con las BPA críticas que son dos aplicaciones postemergentes, cada una de 1,7 kg ai/ha siendo la última anterior a la plena floración (fase de crecimiento R2). La JMPR de 2015 consideró que para el uso del enfoque de proporcionalidad podían considerarse ensayos con tres aplicaciones si la aplicación inicial preemergente no contribuía al residuo final. Sin embargo, las aplicaciones preplanta y preemergentes dan lugar a residuos en los granos de soja durante la cosecha como se ha señalado anteriormente. En un estudio de cultivos rotacionales sobre residuos en granos de soja se plantaron cultivos de seguimiento 253-425 días después de la aplicación a uno de los principales cultivos de maíz a 2,2 kg a.i./ha, los residuos en los granos variaron desde < 0,02 a 0,1 mg/kg, sugiriendo que la aplicación preplanta podría contribuir < 0,02 a 0,05 mg/kg al residuo final.</p> <p>OBSERVACIÓN El coeficiente de variación de 0,02 a 0,10 mg/kg de residuos de plaguicidas en cereales es cercano al 100%. Lo que demuestra una diferencia significativa.</p> <p>SUGERENCIA Para un mayor control del estudio, se sugiere utilizar un CV menor.</p> <p>PUNTO 3.1.3 Flonicamid (282) Hortalizas de fruto, cucurbitáceas. La etiqueta de los EE. UU. permite aplicaciones foliares o al medio de cultivo/suelo de los pepinos de invernadero. Sobre la base de los ensayos supervisados sobre residuos en pepinos de invernadero examinados por la reunión de 2015, se determinó que la aplicación foliar era el método que produjo los residuos más altos (0,54 mg/kg). Debido a que sólo hay cuatro ensayos compatibles con las BPA críticas de los Estados Unidos de América, la reunión consideró que estos ensayos no eran suficiente para recomendar un nivel máximo de residuos para los pepinos de invernadero. La reunión confirma su anterior recomendación de un nivel máximo de residuos de 0,2 mg/kg y STMR de 0,04 mg/kg en las hortalizas</p>

		<p>de fruto, cucurbitáceas.</p> <p>OBSERVACIÓN El LMR se considera elevado (0,2 mg/kg).</p> <p>SUGERENCIA El consumo internacional de cucurbitáceas es generalizado y en muchos casos no sólo forma parte de la dieta diaria de una persona uno de estos alimentos, lo que afectaría a la ingesta diaria admisible (IDA).</p> <p>PUNTO 3.2.2 Picoxistrobina (258) La picoxistrobina fue sometida a la evaluación de toxicología y residuos de nuevos compuestos por la JMPR de 2012. La JMPR de 2012 estableció una IDA de 0-0,09 mg/kg de peso corporal para picoxistrobina y una DRA de 0,09 mg/kg de peso corporal. La JMPR de 2012 propuso una definición de residuo para la aplicación de la picoxistrobina y calculó un número para los niveles máximos de residuos. Sin embargo, la JMPR de 2012 no pudo llegar a una conclusión sobre la relevancia toxicológica de dos metabolitos IN-H8612 y 2-(2-formilfenil)-2-ácido oxoacético identificados provisionalmente en estudios del metabolismo de la planta, para los cuales las ingestas diarias estimadas internacionales eran superiores al umbral de preocupación toxicológica de 0,15 µg/persona/día para los compuestos con alerta de genotoxicidad. En consecuencia, no fue posible proponer una definición de residuo para la evaluación de riesgos alimentarios o calcular ingestas alimentarias, y no se recomendaron niveles máximos de residuos. La JMPR de 2013 recibió datos toxicológicos adicionales (un estudio de micronúcleos en ratones) de INH8612 que no mostraron pruebas de genotoxicidad. Estimaciones conservadoras de la exposición crónica y aguda a IN-H8612 fueron ambas inferiores a los valores de TTC pertinentes de compuestos de la clase III de Cramer sin ninguna evidencia de genotoxicidad. La JMPR de 2013 concluyó que no había ninguna preocupación sobre la exposición alimentaria a IN-H8612. Sin embargo, no se presentó ningún dato toxicológico de 2-(2formilfenil)-2-ácido oxoacético ya que el compuesto no pudo sintetizarse en cantidades suficientes. Pese a que se proporcionaron argumentos de que los niveles en los granos de soja podrían ser sumamente bajos, la JMPR de 2013 llegó a la conclusión que se necesitarían datos de genotoxicidad o información sobre residuos adicionales para poder realizar una evaluación adicional de 2-(2 formilfenil)-2-ácido oxoacético.</p> <p>OBSERVACIÓN</p>
--	--	--

		<p>No hay suficientes estudios para garantizar su uso en la agricultura.</p> <p>SUGERENCIA A falta de pruebas suficientes sobre la genotoxicidad de la picoxistrobina y sus metabolitos, se sugiere que se considere prohibir su uso hasta realizar las pruebas pertinentes para determinar la seguridad en el ser humano.</p> <p>C Observación de EE. UU. <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>EE. UU. añadir a la sección de definiciones:</p> <p>Definición de residuo: Los analitos que son identificados y/o cuantificados para determinar el residuo del plaguicida. La definición de residuo puede incluir el compuesto original, isómeros, metabolitos, productos de degradación y/o de reacción.</p> <p>12. Además de las especificaciones de rendimiento (objetivos de calidad de los datos), la documentación del método que se elabora tras la validación debe proporcionar la siguiente información:</p> <p>a. la identidad de los analitos, incluidos todos los componentes de la definición de residuo</p> <p>En la sección de definiciones: Identificación: Proceso de determinación inequívoca de la identidad química de todos los componentes de la definición de residuo.</p> <p>En la sección de definiciones: Recuperación: Cantidad medida como un porcentaje de la cantidad de analito(s) (según la definición de residuo), originalmente añadida a una muestra de la matriz correspondiente, que no contiene ningún nivel detectable del analito o contiene un nivel detectable conocido. Los experimentos de recuperación proporcionan información sobre la precisión y la veracidad, y por tanto de la exactitud del método.</p> <p>C Observación de Albania <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>Albania de acuerdo.</p> <p>C Observación de Egipto <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>Egipto Deseamos informarle que Egipto aprueba el proyecto</p> <p>C Observación de Costa Rica <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>Costa Rica Costa Rica agradece al GTe por el trabajo realizado; en ese sentido quisiera comentar que ha revisado el documento y ya que todas las observaciones que se eviaron en su momento</p>
--	--	---

			<p>fueron tomadas en cuenta, en esta oportunidad no tiene comentarios.</p> <p>Observación de Cuba <i>Categoría: REDACCIÓN</i> Cuba está de acuerdo con el documento, no teniendo otros criterios que añadir.</p> <p>Observación de Nueva Zelanda <i>Categoría: REDACCIÓN</i> Nueva Zelanda Al revisar el documento, Nueva Zelanda considera que la variación en la terminología no definida es difícil de seguir. Es importante que este tipo de documentos carezcan de ambigüedades, sobre todo por su traducción a otros idiomas y la naturaleza técnica de su contenido. Un ejemplo es el uso de criterios de rendimiento, parámetros de rendimiento, características de rendimiento, requisitos con respecto al rendimiento, rendimiento del método, rendimiento en curso, límites de rendimiento establecidos, validación/verificación del rendimiento del método, etc. En algunos casos, estos términos significan lo mismo, pero su formulación es ligeramente diferente. Por lo tanto, Nueva Zelanda propone que se revise el documento para eliminar esa ambigüedad.</p>
G	(Observación general)	C	<p>Observación de Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i> Colombia Dejar en el numeral H de la tabla, el límite de Detección y límite de cuantificación.</p> <p>Observación de Uruguay <i>Categoría: TÉCNICA</i> Uruguay Uruguay solicita se considere la incorporación al documento de una tabla de matrices representativas dentro de los grupos de alimentos en base a consideraciones analíticas que facilite a los laboratorios la selección de las matrices de validación según su composición química. Esto orientaría la ardua tarea de validación de los laboratorios. Como antecedente, el documento CAC/GL 40-1993, Directrices sobre Buenas Prácticas de Laboratorio en el análisis de residuos de plaguicidas, en la página 33 refiere una tabla con similares características denominada "Productos/muestras representativos para la validación de procedimientos analíticos para residuos de plaguicidas". Este documento del año 1993 ya tenía en cuenta esta herramienta por lo que se considera un retroceso no incluirlo en la nueva Directriz.</p>
18	A. Aplicabilidad	P	<p>Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> A. Aplicabilidad Documentación del método</p> <p>Unión Europea</p>
		C	<p>Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i></p>

			Unión Europea El título “Aplicabilidad” no refleja el contenido del apartado.
55	1. La finalidad de este documento de directrices es definir y describir los criterios de rendimiento que deben cumplir los métodos para analizar residuos de plaguicidas en los alimentos. Aborda las características/parámetros para ofrecer una confianza científicamente aceptable en el método analítico que es apto para el uso previsto y puede utilizarse para evaluar con seguridad residuos de plaguicidas para supervisión nacional o bien el comercio internacional.	C	Observación de Tailandia <i>Categoría: REDACCIÓN</i> Tailandia Desea proponer la siguiente frase adicional como una nota en el párr. 1: “1. La finalidad de este documento de directrices es definir y describir los criterios de rendimiento que deben cumplir los métodos para analizar residuos de plaguicidas en los alimentos *.” * El término “alimentos” en estas Directrices comprende alimentos y piensos. Justificación: Hay CXL de residuos de plaguicidas tanto en alimentos como en piensos. En nuestra opinión el alcance de este proyecto de Directrices debe incluir los criterios de rendimiento de los métodos de análisis para la determinación de residuos de plaguicidas en los piensos también.
56	2. Este documento es aplicable tanto a métodos para residuos individuales como a métodos multirresiduos (MRM) que analizan los compuestos seleccionados en todos los productos alimenticios, incluyendo los residuos del compuesto original (droga madre) y/o sus metabolitos y productos de degradación en los productos alimenticios, según la definición de residuos.	P	Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TRADUCCIÓN</i> 2. Este documento es aplicable tanto a métodos para residuos individuales como a métodos multirresiduos (MRM) que analizan los compuestos seleccionados en todos los productos alimenticios, incluyendo los residuos del compuesto original (droga madre)(plaguicida parenteral) y/o sus metabolitos y productos de degradación en los productos alimenticios, según la definición de residuos. Colombia
61	5. En aplicaciones regulatorias, el límite máximo de residuos (LMR) se expresa en función de la “definición de residuos”, que puede incluir el compuesto original, un metabolito principal, la suma del compuesto original y/o metabolitos, o un producto de reacción formado a partir de los residuos durante el análisis. Los métodos analíticos para residuos deben ser capaces de medir todos los componentes de la definición de residuos.	P	Cambio propuesto por India <i>Categoría: REDACCIÓN</i> 5. En aplicaciones regulatorias, el límite máximo de residuos (LMR) se expresa en función de la “definición de residuos”, que puede incluir el compuesto original, un metabolito metabolitos principales, la suma del compuesto original y/o metabolitos, o un producto de reacción formado a partir de los residuos durante el análisis. Los métodos analíticos para residuos deben ser capaces de medir todos los componentes de la definición de residuos. India
62	6. La <i>aptitud para los fines</i> es el grado en que el funcionamiento de un método cumple las necesidades del usuario final y el grado de correspondencia con los criterios (objetivos de calidad de los datos) acordados entre el laboratorio y el usuario final (o cliente) de los datos, dentro de las limitaciones técnicas y de presupuesto. Los criterios de <i>aptitud para los fines</i> se pueden	C	Observación de Australia <i>Categoría: EDITORIAL</i> Australia Las Directrices de la UIQPA (nota 1) fueron adoptadas como CAC/GL 49-2003, por tanto, sería mejor mostrar la nota como CAC/GL 49-2003 “Directrices armonizadas de la UIQPA para la validación interna de los métodos de análisis”.

	basar en algunas de las características descritas en este documento, pero en último término se expresarán como incertidumbre combinada aceptable [1].		
70	b. deben participar en programas de ensayos de aptitud para el análisis de alimentos que cumplen el requisito establecido en el "Protocolo armonizado internacional para ensayos de aptitud de laboratorios analíticos (químicos);" y	C	<p>Observación de China <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>China Indicar, por favor, la bibliografía original del "Protocolo armonizado internacional para ensayos de aptitud de laboratorios analíticos (químicos)"</p>
72	9. Los métodos analíticos se utilizarán en el marco del Sistema de gestión de calidad [4] en los laboratorios, reconocido y aprobado, y de aceptación internacional, para que sean consistentes con los principios del documento para aseguramiento de la calidad (QA) y control de la calidad (QC), citado anteriormente. El rendimiento en curso debe ser supervisado a través del Sistema de gestión de calidad disponible en el laboratorio.	C	<p>Observación de China <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>China Párrafo 9 y párrafo 10: La última oración de estos párrafos tiene el mismo contenido y aconsejamos que se combinen</p>
73	Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración, ISO/IEC 17025	C	<p>Observación de Colombia <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>Colombia incluir versión vigente.</p>
75	10. El proceso de validación del método tiene la finalidad de demostrar que un método es <i>apto para su uso</i> . Esto significa que si un analista bien preparado realiza un ensayo, utilizando el equipo y los materiales especificados y siguiendo exactamente el protocolo del método, se pueden obtener resultados precisos y compatibles dentro de los límites estadísticos especificados para el análisis de una muestra. La validación debe demostrar la identidad y concentración del analito, teniendo en cuenta efectos de la matriz, proporcionar una caracterización estadística de resultados de recuperación e indicar si las tasas de falsos positivos y falsos negativos son aceptables. Cuando se sigue el método utilizando estándares analíticos	<p>C</p> <p>P</p>	<p>Observación de la AIEA <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>AIEA Última oración del párrafo 10: en lugar de "muestras" podría utilizarse "medidas" (en "muestras de control de calidad apropiadas...")</p> <p>Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> 10-10. El proceso de validación del método tiene la finalidad de demostrar que un método es <i>apto para su uso</i>. Esto significa que si un analista bien preparado realiza un ensayo, utilizando el equipo y los materiales especificados y siguiendo exactamente el protocolo del método, se pueden obtener resultados precisos y compatibles dentro de los límites estadísticos especificados para el análisis de una muestra. La validación debe demostrar la identidad y concentración del analito, teniendo en cuenta efectos de la matriz, proporcionar una caracterización estadística de resultados de recuperación e indicar si las tasas de falsos positivos y falsos negativos son aceptables. Cuando se sigue el método utilizando estándares analíticos adecuados, un analista</p>

	<p>adecuados, un analista capacitado debe obtener resultados dentro de los límites de rendimiento establecidos sobre el mismo material de muestra o equivalente en cualquier laboratorio de control de residuos experimentado. Para asegurar que la validación del método sigue siendo apropiada con el paso del tiempo, el método debe evaluarse continuamente utilizando ensayos de aptitud en curso y muestras de control de calidad apropiadas (p.ej., incluyendo muestras adicionales de recuperación).</p>	<p>capacitado debe obtener resultados dentro de los límites de rendimiento establecidos sobre el mismo material de muestra o equivalente en cualquier laboratorio de control de residuos experimentado. Para asegurar que la validación del método sigue siendo apropiada con el paso del tiempo, el método debe evaluarse continuamente utilizando ensayos de aptitud en curso y muestras de control de calidad apropiadas la validación del método (p.ej., incluyendo muestras adicionales de recuperación).</p>
		<p>Unión Europea</p>
		<p>C Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i></p>
		<p>Unión Europea Un método no puede evaluarse continuamente utilizando ensayos de aptitud ya que los ensayos de aptitud solo se llevan a cabo de forma periódica.</p>
<p>75</p>	<p>10. El proceso de validación del método tiene la finalidad de demostrar que un método es <i>apto para su uso</i>. Esto significa que si un analista bien preparado realiza un ensayo, utilizando el equipo y los materiales especificados y siguiendo exactamente el protocolo del método, se pueden obtener resultados precisos y compatibles dentro de los límites estadísticos especificados para el análisis de una muestra. La validación debe demostrar la identidad y concentración del analito, teniendo en cuenta efectos de la matriz, proporcionar una caracterización estadística de resultados de recuperación e indicar si las tasas de falsos positivos y falsos negativos son aceptables. Cuando se sigue el método utilizando estándares analíticos adecuados, un analista capacitado debe obtener resultados dentro de los límites de rendimiento establecidos sobre el mismo material de muestra o equivalente en cualquier laboratorio de control de residuos experimentado. Para asegurar que la validación del método sigue siendo apropiada con el paso del tiempo, el método debe evaluarse continuamente utilizando ensayos de aptitud en curso y muestras de control de calidad apropiadas (p.ej., incluyendo muestras</p>	<p>P Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i> 10. El proceso de validación del método tiene la finalidad de demostrar que un método es <i>apto para su uso</i>. Esto significa que si un analista bien preparado realiza un ensayo, utilizando el equipo y los materiales especificados y siguiendo exactamente el protocolo del método, se pueden obtener resultados precisos-precisos, confiables y compatibles dentro de los límites estadísticos especificados para el análisis de una muestra. La validación debe demostrar la identidad y concentración del analito, teniendo en cuenta efectos de la matriz, proporcionar una caracterización estadística de resultados de recuperación e indicar si las tasas de falsos positivos y falsos negativos son aceptables. Cuando se sigue el método utilizando estándares analíticos adecuados, un analista capacitado debe obtener resultados dentro de los límites de rendimiento establecidos sobre el mismo material de muestra o equivalente en cualquier laboratorio de control de residuos experimentado. Para asegurar que la validación del método sigue siendo apropiada con el paso del tiempo, el método debe evaluarse continuamente utilizando ensayos de aptitud en curso y muestras de control de calidad apropiadas (p.ej., incluyendo muestras adicionales de recuperación).</p>
		<p>Colombia</p>

	adicionadas de recuperación).		
81	a. la identidad de los analitos, incluyendo isómeros, metabolitos y otros componentes si procede (p.ej., endosulfun I y II, spinosyn A&D);	P	<p>Cambio propuesto por India <i>Categoría: TÉCNICA</i> a. la identidad de los analitos, incluyendo isómeros, metabolitos metabolitos, productos de degradación y otros componentes si procede (p.ej., endosulfun I y II, spinosyn A&D);</p> <p>India</p>
81	a. la identidad de los analitos, incluyendo isómeros, metabolitos y otros componentes si procede (p.ej., endosulfun I y II, spinosyn A&D);	P	<p>Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TRADUCCIÓN</i> a. la identidad de los analitos, incluyendo isómeros, metabolitos y otros componentes si procede (p.ej., endosulfun endosulfan I y II, spinosyn Spinosad. A&D);</p> <p>Colombia</p>
82	b. el intervalo de concentración que abarca la validación (p.ej., "0,01-10 mg/kg");	C	<p>Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> Unión Europea Este intervalo no es realista y confunde. Por eso es mejor borrarlo.</p> <p>Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> b.-b. el intervalo de concentración que abarca la validación (p.ej., "0.01-10 mg/kg");</p> <p>Unión Europea (16 de enero de 2017 4:21 PM)</p>
83	c. la gama de matrices cubiertas por la validación (p.ej., "hortalizas cucurbitáceas, raíces, cítricos");	P	<p>Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i> c. la gama de matrices cubiertas por la validación (p.ej., "hortalizas cucurbitáceas"productos agrícolas basados en su contenido de humedad, raíces porcentaje de grasa y azúcar, cítricos"); pH"); Justificación del cambio Los últimos desarrollos en el mundo sobre métodos para la determinación de residuos de plaguicidas están basados en el contenido de humedad, porcentaje de grasa, porcentaje de azúcar y pH de la muestra. Por lo anterior debería de incluirse en este ítem estas condiciones.</p> <p>Colombia</p>
85	e. si se requiere, se informará un resultado cuantitativo junto con la incertidumbre de medición expandida (MU).	C	<p>Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> Unión Europea La medición de la incertidumbre debe calcularse siempre durante la validación del método, pero no es necesario que se indique.</p> <p>P</p> <p>Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> e. si se requiere, se informará en el procedimiento de validación deberá calcularse e informarse de un resultado cuantitativo de la incertidumbre de medición expandida (MU) del método, si se requiere.</p> <p>Unión Europea</p>
87	13. Lo ideal debe ser evaluar	P	Cambio propuesto por Nueva Zelandia

	<p>la selectividad para demostrar que no hay interferencias que afectan negativamente al análisis. En la práctica no es posible ensayar el método con respecto a todos los posibles interferentes, pero se recomienda comprobar los interferentes habituales analizando un blanco de reactivo en cada lote de muestras. En los blancos de reactivos tienden a aparecer los niveles generales de plastificantes, sangrado de septa, agentes de limpieza, impurezas del reactivo, contaminación del laboratorio, transferencia, etc. y el analista debe reconocerlos cuando se producen. También deben conocerse las interferencias de analito a analito comprobando los analitos individuales en soluciones estándar mixtas. Las interferencias de la matriz se evaluarán mediante análisis de muestras que se sepa que están exentas de analitos.</p>	<p><i>Categoría: TÉCNICA</i> 13. Lo ideal debe ser evaluar la selectividad para demostrar que no hay interferencias que afectan negativamente al análisis. En la práctica no es posible ensayar el método con respecto a todos los posibles interferentes, pero se recomienda-es necesario comprobar los interferentes habituales analizando un blanco de reactivo en cada lote de muestras reactivos. En los blancos de reactivos tienden a aparecer los niveles generales de plastificantes, sangrado de septa, agentes de limpieza, impurezas del reactivo, contaminación del laboratorio, transferencia, etc. y el analista debe reconocerlos cuando se producen. También deben conocerse las interferencias de analito a analito comprobando los analitos individuales en soluciones estándar mixtas. Las interferencias de la matriz se evaluarán mediante análisis de muestras que se sepa que están exentas de analitos.</p>
		<p>Nueva Zelandia Se afirma "se recomienda comprobar los interferentes habituales analizando un blanco de reactivo en cada lote de muestras." pero después se menciona específicamente un blanco de reactivo.</p>
<p>88</p>	<p>14. Por regla general, la selectividad debe ser tal que las posibles interferencias sean intrascendentes. La prueba definitiva de selectividad consiste en las tasas de falsos positivos y negativos en los análisis. Para estimar mínimamente las tasas de falsos positivos y negativos durante la validación del método debe analizarse un número adecuado (se sugiere >5 cada uno) de diversos blancos de matriz (que no sean de la misma fuente) junto con matrices adicionales al nivel de informe del analito. Las validaciones de los métodos de criba (análisis de presencia/ausencia) se exponen en los párrafos 32 a 34.</p>	<p>C Observación de la AIEA <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> IAEA Es necesario explicar el término "intrascendentes"</p> <p>C P Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> Unión Europea No es necesario especificar el número de blancos de matriz ya que el texto indica: "un número adecuado", que es a discreción del analista. Innecesario en el contexto del párrafo. Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría : SUSTANTIVA</i> 14.-14. Por regla general, la selectividad debe ser tal que las posibles interferencias sean intrascendentes. La prueba definitiva de selectividad consiste en las tasas de falsos positivos y negativos en los análisis. Para estimar mínimamente las tasas de falsos positivos y negativos durante la validación del método debe analizarse un número adecuado (se sugiere >5 cada uno) de diversos blancos de matriz por matriz (que no sean de la misma fuente) junto con matrices adicionales al nivel de informe del analito. Las validaciones de los métodos de criba (análisis de presencia/ausencia) se exponen en los párrafos 32-34.</p> <p>Unión Europea</p>

<p>90</p>	<p>15. Exceptuando los errores graves (conocidos también como “espurios”) que pudieran producirse en la preparación de los materiales de calibración, los errores de calibración representan habitualmente (pero no siempre) un componente menor de la incertidumbre total y se pueden asignar sin riesgo a otras categorías. Por ejemplo, los errores aleatorios producto de la calibración son parte de la incertidumbre, mientras que los errores sistemáticos causan sesgo analítico y ambos se evalúan en conjunto durante la validación y el control de calidad en curso. No obstante, es útil conocer algunas de las características de la calibración al comienzo de la validación de un método porque afectan a la optimización del protocolo final. Por ejemplo, se debe conocer de antemano si la calibración es lineal o cuadrática, pasa por el origen y es afectada por la matriz de la muestra o no. Las directrices descritas en este documento se refieren más a la validación, que puede ser más detallada que la calibración realizada durante análisis de rutina.</p>	<p>P Cambio propuesto por la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i> 15. Exceptuando los errores graves (conocidos también como “espurios”) que pudieran producirse en la preparación de los materiales de calibración, los errores de calibración representan habitualmente (pero no siempre) un componente menor de la incertidumbre total y se pueden asignar sin riesgo a otras categorías. Por ejemplo, los errores aleatorios producto de la calibración son parte de la incertidumbre, mientras que los errores sistemáticos causan sesgo analítico y ambos se evalúan en conjunto durante la validación y el control de calidad en curso. No obstante, es útil conocer algunas de las características de la calibración al comienzo de la validación de un método porque afectan a la optimización del protocolo final. Por ejemplo, se debe conocer de antemano si la calibración es lineal o cuadrática, pasa por el origen y es afectada por la matriz de la muestra o no. Las directrices descritas en este documento se refieren más a la validación, que puede ser más detallada que la calibración realizada durante análisis de rutina.</p> <p>AIEA Sección C (Calibración). Es necesario reformular y aclarar esta sección, especialmente el párrafo 15. Por ejemplo, para distinguir calibración de instrumentos de una curva de calibración (que parece ser el tema de debate)</p>
<p>93</p>	<p>b. los patrones de calibración deben espaciarse uniformemente en el intervalo de concentraciones de interés y el intervalo de calibración debe abarcar todo el intervalo de concentración que pueda encontrarse;</p>	<p>P Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TRANDUCCIÓN</i> b. los patrones de calibración calibración referencia y material de referencia (JUSTIFICACIÓN: Estos términos están relacionados en el VIM (Vocabulario Internacional de Metrología). deben espaciarse uniformemente en el intervalo de concentraciones de interés y el intervalo de calibración debe abarcar todo el intervalo de concentración que pueda encontrarse;</p> <p>Colombia</p>
<p>94</p>	<p>c. los patrones de calibración deben dispersarse en toda la secuencia, o abarcar el principio y el final de la serie para demostrar que la integridad de la calibración se mantiene en toda la secuencia; y se debe trazar la adecuación de la función de calibración e inspeccionar visualmente y/o por el cálculo de los residuos (las diferencias entre las concentraciones reales y calculadas de los patrones), evitando el exceso de confianza</p>	<p>P Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i> c. los patrones de calibración deben dispersarse en toda la secuencia, o abarcar el principio y el final de la serie para demostrar que la integridad de la calibración se mantiene en toda la secuencia; y se debe trazar la adecuación de la función de calibración e inspeccionar visualmente y/o por el cálculo de los residuos (las diferencias entre las concentraciones reales y calculadas de los patrones), evitando el exceso de confianza en los coeficientes de correlación. Si los residuos individuales residuales de la curva de calibración (JUSTIFICACIÓN: Precisión en los términos, ya</p>

	<p>en los coeficientes de correlación. Si los residuos individuales se desvían en más de ±20%, se deben considerar estadísticamente los valores atípicos, que posiblemente lleven al nuevo análisis de la secuencia si los criterios del control de calidad no se cumplen.</p>	<p><u>que se está dando un parámetro de aceptación o rechazo de la curva de calibración) se desvían en más de ±20%, se deben considerar estadísticamente los valores atípicos, que posiblemente lleven al nuevo análisis de la secuencia si los criterios del control de calidad no se cumplen.</u></p> <p>Colombia</p> <p>P Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TRADUCCIÓN</i> <u>c.</u> los patrones de <u>calibración-referencia y material de referencia (JUSTIFICACION: Estos términos están relacionados en el VIM (Vocabulario Internacional de Metrología)</u> deben dispersarse en toda la secuencia, o abarcar el principio y el final de la serie para demostrar que la integridad de la calibración se mantiene en toda la secuencia; y se debe trazar la adecuación de la función de calibración e inspeccionar visualmente y/o por el cálculo de los residuos (las diferencias entre las concentraciones reales y calculadas de los patrones), evitando el exceso de confianza en los coeficientes de correlación. Si los residuos individuales se desvían en más de ±20%, se deben considerar estadísticamente los valores atípicos, que posiblemente lleven al nuevo análisis de la secuencia si los criterios del control de calidad no se cumplen.</p> <p>Colombia</p>
<p>95</p>	<p>D. Linealidad e intercepción</p>	<p>P Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i> D. Linealidad e intercepción</p> <p>Colombia</p>
<p>96</p>	<p>17. La linealidad puede analizarse examinando una representación gráfica de los residuos obtenidos por la regresión lineal de las respuestas a las concentraciones en un conjunto de calibración adecuado. Una línea curva indica una posible <i>falta de adecuación</i> debido a que la función de calibración no es lineal. En ese caso, se debe probar y aplicar otra función como la cuadrática, utilizando al menos cinco niveles de concentración. A pesar de que el coeficiente de determinación (R^2) se utiliza actualmente de forma generalizada como una indicación de la calidad de la adecuación, puede ser engañoso porque da mayor importancia a las soluciones con concentraciones más elevadas. En este caso, deberá</p>	<p>P Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i> 17. La linealidad puede analizarse examinando una representación gráfica de los <u>residuos-residuales</u> obtenidos por la regresión lineal de las respuestas a las concentraciones en un conjunto de calibración adecuado. Una línea curva indica una posible <i>falta de adecuación</i> debido a que la función de calibración no es lineal. En ese caso, se debe probar y aplicar otra función como la cuadrática, utilizando al menos cinco niveles de concentración. A pesar de que el coeficiente de determinación (R^2) se utiliza actualmente de forma generalizada como una indicación de la calidad de la adecuación, puede ser engañoso porque da mayor importancia a las soluciones con concentraciones más elevadas. En este caso, deberá considerarse un factor de ponderación apropiado, como $1/x$ o $1/x^2$.</p> <p>Colombia</p>

	considerarse un factor de ponderación apropiado, como $1/x$ o $1/x^2$.		
97	18. En general, se recomienda el uso de regresión ponderada lineal o función cuadrática ponderada en lugar de regresión lineal para la determinación de las concentraciones bajas en partes por billón ($\mu\text{g}/\text{kg}$). El valor de la intercepción debe ser lo más cercano posible a cero (por ejemplo, menos del 20% del menor patrón de calibración) para reducir errores en el cálculo de las concentraciones de residuos en los niveles bajos.	C P	<p>Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i></p> <p>Unión Europea El texto entre paréntesis no es necesario y puede crear confusión.</p> <p>Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> 18. En general, se recomienda el uso de regresión ponderada lineal o función cuadrática ponderada en lugar de regresión lineal para la determinación de las concentraciones bajas en partes por billón ($\mu\text{g}/\text{kg}$). El valor de la intercepción debe ser lo más cercano posible a cero (por ejemplo, menos del 20% del menor patrón de calibración) para reducir errores en el cálculo de las concentraciones de residuos en los niveles bajos, <u>si bien la curva de calibración no debe forzarse a través del origen sin justificación.</u></p> <p>Unión Europea</p> <p>Observación de Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <p>Colombia Se propone adicionar al final el siguiente párrafo: Referenciar herramientas estadísticas tales como análisis de varianza simple, con cálculo de desvío de la linealidad. (JUSTIFICACION: Estas herramientas sirven para evaluar un modelo lineal.)</p>
97	18. En general, se recomienda el uso de regresión ponderada lineal o función cuadrática ponderada en lugar de regresión lineal para la determinación de las concentraciones bajas en partes por billón ($\mu\text{g}/\text{kg}$). El valor de la intercepción debe ser lo más cercano posible a cero (por ejemplo, menos del 20% del menor patrón de calibración) para reducir errores en el cálculo de las concentraciones de residuos en los niveles bajos.	C	
99	19. La calibración ajustada a la matriz se utiliza comúnmente para compensar efectos de la matriz. Para la calibración deben utilizarse extractos de matriz testigo, preferiblemente del mismo tipo que la muestra. Un modelo práctico alternativo para compensar los efectos de la matriz en el análisis con cromatografía de gases (CG) es la utilización de componentes químicos (protectores de analitos) que se añaden tanto a los extractos de la muestra como a las soluciones de calibración a fin de maximizar (preferiblemente) por igual la respuesta de los plaguicidas en los calibradores en disolvente y extractos de la muestra. Formas alternativas para compensar los efectos de la matriz son utilizar la adición de patrón, estándares	P	<p>Cambio propuesto por China <i>Categoría: REDACCIÓN</i> 19. La calibración ajustada a la matriz se utiliza comúnmente para compensar efectos de la matriz. Para la calibración deben utilizarse extractos de matriz testigo, preferiblemente del mismo tipo <u>o tipo similar</u> a la muestra. Un modelo práctico alternativo para compensar los efectos de la matriz en el análisis con cromatografía de gases (CG) es la utilización de componentes químicos (protectores de analitos) que se añaden tanto a los extractos de la muestra como a las soluciones de calibración a fin de maximizar (preferiblemente) por igual la respuesta de los plaguicidas en los calibradores en disolvente y extractos de la muestra. Formas alternativas para compensar los efectos de la matriz son utilizar la adición de patrón, estándares internos (IS) marcados isotópicamente o sucedáneos de sustancias químicas. Sin embargo, estos criterios suelen ser difíciles en los MRM porque hay demasiados residuos en matrices diferentes a niveles diferentes para elaborar procedimientos de rutina, y la falta de patrones marcados isotópicamente para tantos</p>

<p>internos (IS) marcados isotópicamente o sucedáneos de sustancias químicas. Sin embargo, estos criterios suelen ser difíciles en los MRM porque hay demasiados residuos en matrices diferentes a niveles diferentes para elaborar procedimientos de rutina, y la falta de patrones marcados isotópicamente para tantos analitos. Si se utiliza calibración de solo disolvente, se debe realizar una medición de los efectos de la matriz para demostrar la equivalencia de los resultados mediante la comparación de las respuestas de la matriz ajustada con patrones de solo disolvente</p>	<p>analitos. Si se utiliza calibración de solo disolvente, se debe realizar una medición de los efectos de la matriz para demostrar la equivalencia de los resultados mediante la comparación de las respuestas de la matriz ajustada con patrones de solo disolvente.</p>
	<p>China En la práctica del ensayo no es fácil manejar “mismo tipo” y se recomienda la redacción “mismo tipo o tipo similar”.</p>
	<p>C Observación de la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i></p>
	<p>IAEA Sección E (Efectos de la matriz): ¿Podría proporcionarse orientación sobre la elección de estándares internos (en especial marcados isotópicamente) y cómo influyen en los efectos de la matriz y recuperaciones? Esto es una dificultad en los métodos multiresiduos</p>
	<p>C Observación de Nueva Zelanda <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>Nueva Zelanda A lo largo del documento se formulan diversas afirmaciones en que se mencionan los peligros de los efectos de la matriz, por tanto, Nueva Zelanda considera que el uso de soluciones de calibración de solo disolvente es problemático con el riesgo de falsos negativos, por ejemplo, la Sección 19 “La calibración ajustada a la matriz se utiliza comúnmente para corregir efectos de la matriz.”; la Sección 36 “El requisito de recuperación de un intervalo de residuos de plaguicidas en una sola extracción aumenta la posibilidad de selectividad comprometida en los MRM en comparación con los métodos de residuos individuales. La utilización de extracción menos selectiva y procedimientos de limpieza puede dar lugar a mayor coextracción de material de la matriz en el extracto final.”; la Sección 42 “cuando la recuperación media se encuentra dentro del 70-120%.”</p>
<p>P Cambio propuesto por Nueva Zelanda <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <p>19. La calibración ajustada a la matriz se utiliza comúnmente para compensar efectos de la matriz. Para la calibración deben utilizarse extractos de matriz testigo, preferiblemente del mismo tipo que la muestra. Un modelo práctico alternativo para compensar los efectos de la matriz en el análisis con cromatografía de gases (CG) es la utilización de componentes químicos (protectores de analitos) que se añaden tanto a los extractos de la muestra como a las soluciones de calibración a fin de maximizar (preferiblemente) por igual la respuesta de los plaguicidas en los calibradores en disolvente y extractos de la muestra. Formas alternativas para compensar los efectos de la matriz son utilizar la adición de patrón, estándares internos (IS) marcados isotópicamente o sucedáneos de sustancias químicas. Sin embargo, estos criterios</p>	

		<p>suelen ser difíciles en los MRM porque hay demasiados residuos en matrices diferentes a niveles diferentes para elaborar procedimientos de rutina, y la falta de patrones marcados isotópicamente para tantos analitos. Si se utiliza calibración de solo disolvente, se debe realizar realizará una medición de los efectos de la matriz para demostrar la equivalencia de los resultados mediante la comparación de las respuestas de la matriz ajustada con patrones de solo disolvente.</p>
Nueva Zelanda		
<p>101</p>	<p>20. La veracidad es la proximidad en la concordancia entre el resultado de un ensayo y el valor de referencia aceptado de la propiedad objeto de medición. La veracidad se expresa en términos cuantitativos como “sesgo”, cuanto menor es el sesgo, mayor es la veracidad. Típicamente, el sesgo se determina comparando la respuesta obtenida aplicando el método a un material de referencia certificado (si está disponible) con el valor asignado conocido del material. Preferiblemente se recomienda realizar pruebas multilaboratorio. Cuando la incertidumbre del valor de referencia no es insignificante, la evaluación de los resultados debe tener en cuenta dicha incertidumbre además de la variabilidad estadística obtenida a partir del análisis del material de referencia. En ausencia de material^{1,5} de referencia certificado, las directrices recomiendan el uso de un material de referencia disponible que esté bien caracterizado para el propósito del estudio de validación.</p>	<p>C Observación de la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <hr/> <p>AIEA Sección F (Veracidad y Recuperación): Puede necesitarse un breve párrafo para explicar la elección de estándares internos y qué niveles (intervalos) de recuperación son tolerables cuando se utiliza un IS en comparación con cuando no se utiliza. También es necesario examinar y abordar la cuestión de las interferencias</p>
<p>105</p>	<p>23. Para la validación por un solo laboratorio deben tenerse en cuenta dos tipos de condiciones: (a) la repetibilidad, la variabilidad de las mediciones dentro de la misma secuencia analítica, y (b) la reproducibilidad intralaboratorios, la variabilidad de los resultados entre múltiples conjuntos de la misma muestra. Es importante que los valores de precisión sean representativos de las condiciones de ensayo probables. En primer lugar, la variación de las condiciones</p>	<p>C Observación de Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <hr/> <p>Colombia Se propone cambiar “Para la validación por un solo laboratorio deben tenerse en cuenta tres tipos de condiciones (a). repetibilidad (b) precisión intermedia y c) Reproducibilidad entre laboratorios”. JUSTIFICACION: Se tienen más claras las condiciones para la validación del laboratorio</p>

	<p>entre las series debe ser representativa de lo que ocurriría normalmente en el laboratorio durante la aplicación sistemática del método. Esto puede hacerse mediante la validación/verificación constante del rendimiento del método. Por ejemplo, las variaciones de los lotes de reactivos, analistas e instrumentos deben medirse en controles de calidad permanentes. En segundo lugar, la matriz y (preferiblemente) el tamaño de partículas del material de ensayo utilizado deben ser típicos de los materiales que se encontrarán probablemente en las aplicaciones reales.</p>	
<p>108</p>	<p>H. Límite de cuantificación (LOQ)</p>	<p>C Observación de Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <p>Colombia Se sugiere adicionar en H el concepto de Limite de detección LOD y Límite de cuantificación (LOQ), siendo LOD la concentración o cantidad más baja de un compuesto que es posible detectar con algún grado de certeza y que se puede diferenciar de la respuesta dado por el blanco de reactivos y que la relación señal/ruido promedio (S/N) es igual a 3.3 en el análisis. (JUSTIFICACIÓN: Se solicita adicionar el Concepto de Límite de Detección (LOD). Este concepto es muy útil y de alta aplicabilidad en la comercialización internacional de alimentos)</p>
<p>109</p>	<p>26. Por la definición existente durante años entre los químicos analíticos, el LOQ es la concentración en la que la relación señal/ruido promedio (S/N) es igual a 10 en el análisis. En la práctica solo puede estimarse el LOQ, porque la determinación precisa del LOQ real requiere muchos análisis de muestras adicionadas y matrices testigo pero el LOQ puede cambiar de día a día debido al estado de funcionamiento del instrumento, entre muchos otros factores. Algunas pautas de validación requieren que el LOQ sea verificado para satisfacer los criterios de rendimiento del método a través de experimentos de adición en el LOQ, pero las variaciones de día a día en el LOQ tienden a obligar al analista a sobreestimar el verdadero método LOQ, lo cual puede ser</p>	<p>C Observación de la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <p>AIEA Sección H: (LOQ), ¿Sería también conveniente tratar el límite de detección y cómo se determina? Ello debido a que bajo métodos de criba se ha tratado el límite de detección bajo cribado</p> <p>C Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i></p> <p>Unión Europea Si el método no es validado al LCL, los resultados a ese nivel no pueden comunicarse. Por tanto, es el LVL lo que se debe comprobar y no el LCL.</p> <p>P Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> 26-26. Por la definición existente durante años entre los químicos analíticos, el LOQ es la concentración en la que la relación señal/ruido promedio (S/N) es igual a 10 en el análisis. En la práctica solo puede estimarse el LOQ, porque la determinación precisa del LOQ real requiere muchos análisis de muestras adicionadas y matrices testigo pero el LOQ puede cambiar de día a día debido al estado de funcionamiento del instrumento, entre muchos otros factores. Algunas</p>

	<p>difícil para aplicar la definición estricta del LOQ (S/N = 10). Por lo tanto, adicionar al nivel validado más bajo (LVL) es el criterio más descriptivo y adecuado. Además, no debe hacerse cuantificación de analitos por debajo del nivel calibrado más bajo (LCL) en la misma secuencia analítica. La S/N en el LCL debe ser ≥ 10 (conc. \geq LOQ), que puede configurarse como una comprobación de idoneidad del sistema necesaria para cada secuencia analítica. Se puede incluir también una matriz adicionada de control de calidad en cada secuencia para verificar que se logra el límite de información en el análisis (un nivel de acción que es típicamente mayor que el LCL). En esencia, el punto de la validación no es para determinar el LOQ, sino para demostrar que la concentración más baja comunicada se ajusta a la necesidad del análisis.</p>	<p>pautas de validación requieren que el LOQ sea verificado para satisfacer los criterios de rendimiento del método a través de experimentos de adición en el LOQ, pero las variaciones de día a día en el LOQ tienden a obligar al analista a sobreestimar el verdadero método LOQ, lo cual puede ser difícil para aplicar la definición estricta del LOQ (S/N = 10). Por lo tanto, adicionar al nivel validado más bajo (LVL) es el criterio más descriptivo y adecuado. Además, no debe hacerse cuantificación de analitos por debajo del nivel calibrado validado más bajo (LCL) (LVL) en la misma secuencia analítica. La S/N en el LCL debe ser ≥ 10 (conc. \geq LOQ), que puede configurarse como una comprobación de idoneidad del sistema necesaria para cada secuencia analítica. Se puede incluir también una matriz adicionada de control de calidad en cada secuencia para verificar que se logra el límite de información en el análisis (un nivel de acción que es típicamente mayor que el LCL) LVL). En esencia, el punto de la validación no es para determinar el LOQ, sino para demostrar que la concentración más baja comunicada se ajusta a la necesidad del análisis.</p>
	<p>Unión Europea</p>	
<p>111</p>	<p>27. El intervalo validado es el intervalo de concentración de analito en el cual el método se puede considerar validado. El nivel más bajo validado (LVL) es la concentración más baja evaluada durante la validación que cumple los criterios de rendimiento del método. Es importante comprender que el intervalo validado no es necesariamente idéntico al intervalo útil de la calibración. La calibración puede abarcar un amplio intervalo de concentraciones, pero el intervalo validado (una parte más importante en términos de la incertidumbre) abarcará habitualmente un intervalo más reducido. En la práctica, la mayoría de los métodos se validan al menos a dos niveles de concentración. El intervalo validado puede ser tomado como una extrapolación razonable entre estos puntos de concentración, pero muchos laboratorios eligen validar a un tercer nivel para demostrar la linealidad. Para supervisar las</p>	<p>P Cambio propuesto por Tailandia <i>Categoría: TECNICA</i> 27. El intervalo validado es el intervalo de concentración de analito en el cual el método se puede considerar validado. El nivel más bajo validado (LVL) es la concentración más baja evaluada durante la validación que cumple los criterios de rendimiento del método. Es importante comprender que el intervalo validado no es necesariamente idéntico al intervalo útil de la calibración. La calibración puede abarcar un amplio intervalo de concentraciones, pero el intervalo validado (una parte más importante en términos de la incertidumbre) abarcará habitualmente un intervalo más reducido. En la práctica, la mayoría de los métodos se validan al menos a dos niveles de concentración. El intervalo validado puede ser tomado como una extrapolación razonable entre estos puntos de concentración, pero muchos laboratorios eligen validar a un tercer nivel para demostrar la linealidad. Para supervisar las concentraciones de residuos con respecto a las normas del Codex, el método analítico debe ser lo suficientemente sensible como para que el LVL para cada analito esté al límite máximo de residuos del Codex (CXL) actual o por debajo del mismo. El intervalo de validación debe abarcar el CXL vigente. Cuando no existe un CXL, el nivel más bajo pueden ser LMR establecidos por una autoridad normativa nacional. Si no existe CXL o LMR para un par de matriz/analito dado, entonces</p>

	<p>concentraciones de residuos con respecto a las normas del Codex, el método analítico debe ser lo suficientemente sensible como para que el LVL para cada analito esté al límite máximo de residuos del Codex (CXL) actual o por debajo del mismo. El intervalo de validación debe abarcar el CXL vigente. Cuando no existe un CXL, el nivel más bajo pueden ser LMR establecidos por una autoridad normativa nacional. Si no existe CXL o LMR para un par de matriz/analito dado, entonces 0,01 mg/kg suele servir como el LVL deseable. En los MRM, el objetivo analítico habitual es fijar el LVL (y el nivel de información) a 0,01 mg/kg en distintos productos, pero representativos.</p>	<p>0,01 mg/kg o LOQ suele servir como el LVL deseable. En los MRM, el objetivo analítico habitual es fijar el LVL (y el nivel de información) a 0,01 mg/kg en distintos productos, pero representativos.</p> <p>Tailandia Nos gustaría proponer una enmienda en la penúltima oración del párr. 27 para que diga lo siguiente; “Si no existe un CXL, el nivel más bajo pueden ser LMR establecidos por una autoridad normativa nacional. Si no existe ningún CXL o LMR para un par de matriz/analito dado, entonces 0,01 mg/kg o LOQ suele servir como el LVL deseable. En los MRM, el objetivo analítico habitual es establecer el LVL (y el nivel de información) a 0,01 mg/kg en distintos productos, pero representativos.” Justificación: El límite de cuantificación (LOQ) de alguna combinación de plaguicida/producto no podía ser 0,01 mg/kg. El LVL deseable de alguna combinación de plaguicida/producto, cuando no existe ningún LMR, puede ser el LOQ</p> <p>C Observación de la Unión Europea Categoría: REDACCIÓN</p> <p>Unión Europea Por motivos de claridad.</p> <p>P Cambio propuesto por la Unión Europea Categoría: REDACCIÓN 27. El intervalo validado es el intervalo de concentración de analito en el cual el método se puede considerar validado. El nivel más bajo validado (LVL) es la concentración más baja evaluada durante la validación que cumple los criterios de rendimiento del método. Es importante comprender que el intervalo validado no es necesariamente idéntico al intervalo útil de la calibración instrumental. La calibración puede abarcar un amplio intervalo de concentraciones, pero el intervalo validado (una parte más importante en términos de la incertidumbre) abarcará habitualmente un intervalo más reducido. En la práctica, la mayoría de los métodos se validan al menos a dos niveles de concentración. El intervalo validado puede ser tomado como una extrapolación razonable entre estos puntos de concentración, pero muchos laboratorios eligen validar a un tercer nivel para demostrar la linealidad. Para supervisar las concentraciones de residuos con respecto a las normas del Codex, el método analítico debe ser lo suficientemente sensible como para que el LVL para cada analito esté al límite máximo de residuos del Codex (CXL) actual o por debajo del mismo. El intervalo de validación debe abarcar el CXL vigente. Cuando no existe un CXL, el nivel más bajo pueden ser LMR establecidos por una autoridad normativa nacional. Si no existe CXL o LMR para un par de matriz/analito dado, entonces 0,01 mg/kg suele servir como el LVL deseable. En los MRM, el objetivo analítico habitual es fijar el LVL (y el nivel de información) a 0,01 mg/kg en distintos</p>
--	---	--

			productos, pero representativos.
			Unión Europea
114	29. Algunos de los factores que pueden ser objeto de ensayo de robustez son: cambios en los instrumentos, el analista o la marca/lote de reactivo; concentración de un reactivo; pH de una solución; temperatura de una reacción; tiempo que se deja transcurrir antes de dar por terminado un proceso y/u otros factores pertinentes.	C	Observación de la Unión Europea <i>Categoría: REDACCIÓN</i>
			Unión Europea Por motivos de claridad.
		P	Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: REDACCIÓN</i> 29. Algunos de los factores que pueden ser objeto de ensayo de robustez son: pequeños cambios en los instrumentos, el analista o, la marca/lote de reactivo reactivo o cambios en el analista; concentración de un reactivo; pH de una solución; temperatura de una reacción; tiempo que se deja transcurrir antes de dar por terminado un proceso y/u otros factores pertinentes.
			Unión Europea
120	32. Los métodos de criba son habitualmente de carácter cualitativo o semicuantitativo y tienen como objetivo distinguir las muestras que no contienen residuos por encima de un valor umbral (“negativas”) de aquellas que puedan contener residuos que sobrepasen ese valor (“positivas indicadas”). La estrategia de validación, por tanto, se concentra en el establecimiento de una concentración umbral por encima de la cual los resultados son “potencialmente positivos”, la determinación de un índice estadísticamente fundamentado para resultados tanto “falsos positivos” como “falsos negativos”, la evaluación de interferencias y el establecimiento de las condiciones de uso adecuadas. El concepto de criba brinda a los laboratorios medios efectivos para ampliar su ámbito analítico a analitos con una baja probabilidad de que se encuentren en las muestras. Se deben seguir supervisando los analitos que se dan con mayor frecuencia utilizando métodos multirresiduos (MRM) cuantitativos validados. Al igual que en los métodos cuantitativos, los métodos de criba deben verificarse también en cuanto a selectividad y sensibilidad. En algunas aplicaciones pueden ser útiles equipos de ensayo comerciales, pero en la práctica, las técnicas actuales pocas veces han cumplido económicamente las necesidades de diagnóstico. La	C	Observación de la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i>
			AIEA Párr. 32 (Criba): ¿Es apropiado el uso del término semicuantitativo?
		C	Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i>
			Unión Europea En los métodos de criba los términos “falsos positivos” y “falsos negativos” no son correctos, ya que los resultados no han sido establecidos.
		P	Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> 32-32. Los métodos de criba son habitualmente de carácter cualitativo o semicuantitativo y tienen como objetivo distinguir las muestras que no contienen residuos por encima de un valor umbral (“negativas”) de aquellas que puedan contener residuos que sobrepasen ese valor (“positivas indicadas”). La estrategia de validación, por tanto, se concentra en el establecimiento de una concentración umbral por encima de la cual los resultados son “potencialmente positivos”, la determinación de un índice estadísticamente fundamentado para resultados tanto “falsos positivos” como “falsos negativos” falsas identificaciones (positivas o negativas) , a evaluación de interferencias y el establecimiento de las condiciones de uso adecuadas. El concepto de criba brinda a los laboratorios medios efectivos para ampliar su ámbito analítico a analitos con una baja probabilidad de que se encuentren en las

	<p>selectividad y el ámbito de aplicación analítico suelen mejorar cuando antes de la detección se utiliza cromatografía u otra forma de separación. Otro enfoque es utilizar métodos de criba que involucran detección basada en espectrometría de masas (MS), que es capaz de distinguir unas sustancias químicas de otras.</p>	<p>muestras. Se deben seguir supervisando los analitos que se dan con mayor frecuencia utilizando métodos multiresiduos (MRM) cuantitativos validados. Al igual que en los métodos cuantitativos, los métodos de criba deben verificarse también en cuanto a selectividad y sensibilidad. En algunas aplicaciones pueden ser útiles equipos de ensayo comerciales, pero en la práctica, las técnicas actuales pocas veces han cumplido económicamente las necesidades de diagnóstico. La selectividad y el ámbito de aplicación analítico suelen mejorar cuando antes de la detección se utiliza cromatografía u otra forma de separación. Otro enfoque es utilizar métodos de criba que involucran detección basada en espectrometría de masas (MS), que es capaz de distinguir unas sustancias químicas de otras.</p>
		Unión Europea
121	33. La selectividad de los métodos de criba debe ser adecuada y tiene que poder distinguir la presencia del compuesto seleccionado o grupos de compuestos, de otras sustancias que puede tener el material de muestra. Normalmente la selectividad de los métodos de criba no es tan grande como la de un método cuantitativo. Es frecuente que los métodos de criba se aprovechen de una característica estructural común a un grupo o clase de compuestos y pueden estar fundamentados en inmunoensayos o respuestas espectrofotométricas que pueden no identificar de forma inconfundible un compuesto.	<p>C Observación de la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <p>AIEA Párr. 33. Puede ser necesario aclarar la palabra "adecuada" y qué implica; lo mismo es aplicable a la frase "Normalmente ... no es tan grande como la de un método cuantitativo"</p>
		<p>C Observación de la Unión Europea <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>Unión Europea Por motivos de claridad.</p>
		<p>P Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>33. La selectividad de los métodos de criba debe ser adecuada y tiene que poder distinguir la presencia del compuesto seleccionado o grupos de compuestos, de otras sustancias que puede tener el material de muestra. Normalmente la selectividad de los métodos de criba no es tan grande como la de un método cuantitativo. Es frecuente que Los métodos de criba se aprovechen pueden aprovecharse de una característica estructural común a un grupo o clase de compuestos y pueden estar fundamentados en inmunoensayos o respuestas espectrofotométricas que pueden no identificar de forma inconfundible un compuesto.</p>
		Unión Europea
122	34. La validación de un método de criba basada en un límite de detección de selección (SDL) se puede concentrar en la detectabilidad. Para cada tipo de matriz representativo, una validación mínima debe incluir el análisis de un número recomendado de al menos 5 muestras adicionales al SDL estimado. Las muestras	<p>P Cambio propuesto por Tailandia <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <p>34. La validación de un método de criba basada en un límite de detección de selección (SDL) se puede concentrar en la detectabilidad. Para cada tipo de matriz tipo de matriz representativo, una validación mínima debe incluir el análisis de un número recomendado de al menos 5 muestras adicionales al SDL estimado. Las muestras seleccionadas y al menos 5 blancos de matrices de fuentes diferentes (más duplicados</p>

	<p>seleccionadas y al menos 5 blancos de matrices de fuentes diferentes (más duplicados de mayor diversidad proporcionan mejor validación), con un mínimo de dos muestras diferentes para cada tipo de matriz, deben ser apropiadas para el alcance deseado del laboratorio. Pueden tomarse datos adicionales de validación de los datos del control de calidad analítica en curso y la verificación del rendimiento del método durante análisis sistemáticos. El SDL del método de criba cualitativo es la concentración más baja en la cual se ha detectado un analito (que no reúna necesariamente los criterios de identificación de MS) en el 95% de las muestras al menos (por ejemplo, se acepta un porcentaje del 5% de los falsos negativos).</p>	<p>de mayor diversidad proporcionan mejor validación), con un mínimo de dos muestras diferentes para cada tipo de matriz, deben ser apropiadas para el alcance deseado del laboratorio. Pueden tomarse datos adicionales de validación de los datos del control de calidad analítica en curso y la verificación del rendimiento del método durante análisis sistemáticos. El SDL del método de criba cualitativo es la concentración más baja en la cual se ha detectado un analito (que no reúna necesariamente los criterios de identificación de MS) en el 95% de las muestras al menos (por ejemplo, se acepta un porcentaje del 5% de los falsos negativos).</p> <p>Tailandia Nos gustaría pedir que el significado de “tipo de matriz” en el segundo renglón de este párrafo se clarifique. No estamos seguros que el término signifique “grupo de productos” o “clase de productos”. Para mayor claridad, el término “tipo de matriz” debe cambiarse por “grupo de productos” o “clase de productos” en función del significado del término. Esto debido a que los términos “grupo de productos” y “clase de productos” se utilizan normalmente en el análisis de residuos de plaguicidas. Además, está el grupo de productos establecido en Codex STAN CAC/GL 40-1993 como “Cuadro 5. Productos/muestras representativos para la validación de procedimientos analíticos para residuos de plaguicidas”. Por lo tanto, proponemos añadir el contenido del Cuadro 5 a este documento. La inserción puede ser colocar el contenido del Cuadro 5 en este párrafo, colocar el contenido del Cuadro 5 como Anexo a estas Directrices o hacer referencia al Cuadro 5 de CAC/GL 40-1993.</p> <p>C Observación por la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <p>AIEA Párr. 34: También es necesario aclarar "fuentes diferentes"</p>
<p>122</p>	<p>34. La validación de un método de criba basada en un límite de detección de selección (SDL) se puede concentrar en la detectabilidad. Para cada tipo de matriz representativo, una validación mínima debe incluir el análisis de un número recomendado de al menos 5 muestras adicionadas al SDL estimado. Las muestras seleccionadas y al menos 5 blancos de matrices de fuentes diferentes (más duplicados de mayor diversidad proporcionan mejor validación), con un mínimo</p>	<p>P Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <p>34. La validación de un método de criba basada en un límite de detección de selección (SDL) de sus siglas en inglés, se puede concentrar en la detectabilidad. Para cada tipo de matriz representativo, una validación mínima debe incluir el análisis de un número recomendado de al menos 5 muestras adicionadas al SDL estimado. Las muestras seleccionadas y al menos 5 blancos de matrices de fuentes diferentes (más duplicados de mayor diversidad proporcionan mejor validación), con un mínimo de dos muestras diferentes para cada tipo de matriz, deben ser apropiadas para el alcance deseado del laboratorio. Pueden tomarse datos</p>

	<p>de dos muestras diferentes para cada tipo de matriz, deben ser apropiadas para el alcance deseado del laboratorio. Pueden tomarse datos adicionales de validación de los datos del control de calidad analítica en curso y la verificación del rendimiento del método durante análisis sistemáticos. El SDL del método de criba cualitativo es la concentración más baja en la cual se ha detectado un analito (que no reúna necesariamente los criterios de identificación de MS) en el 95% de las muestras al menos (por ejemplo, se acepta un porcentaje del 5% de los falsos negativos).</p>	<p>adicionales de validación de los datos del control de calidad analítica en curso y la verificación del rendimiento del método durante análisis sistemáticos. El SDL del método de criba cualitativo es la concentración más baja en la cual se ha detectado un analito (que no reúna necesariamente los criterios de identificación de MS) en el 95% de las muestras al menos (por ejemplo, se acepta un porcentaje del 5% de los falsos negativos).</p>
		<p>Colombia</p>
<p>125</p>	<p>36. El requisito de recuperación de un intervalo de residuos de plaguicidas en una sola extracción aumenta la posibilidad de selectividad comprometida en los MRM en comparación con los métodos de residuos individuales. La utilización de extracción menos selectiva y procedimientos de limpieza puede dar lugar a mayor coextracción de material de la matriz en el extracto final. La naturaleza y cantidades de tal material coextraído pueden variar considerablemente en base a analitos de interés del método de la matriz. Por lo tanto, se debe prestar atención al establecer los criterios para la precisión y veracidad de los MRM con el fin de garantizar que la cuantificación no se vea afectada por interferencias de sustancias químicas.</p>	<p>P Cambio propuesto por Australia <i>Categoría: REDACCIÓN</i> 36. El requisito de recuperación de un intervalo de residuos de plaguicidas en una sola extracción aumenta la posibilidad de selectividad comprometida en los MRM en comparación con los métodos de residuos individuales. La utilización de extracción menos selectiva y procedimientos de limpieza puede dar lugar a mayor coextracción de material de la matriz en el extracto final. La naturaleza y cantidades de tal material coextraído pueden variar considerablemente en base a analitos de interés del método de la matriz la matriz, el método y los analitos de interés. Por lo tanto, se debe prestar atención al establecer los criterios para la precisión y veracidad de los MRM con el fin de garantizar que la cuantificación no se vea afectada por interferencias de sustancias químicas.</p>
		<p>Australia</p>
<p>126</p>	<p>37. Además de la selectividad de un método, se debe demostrar la capacidad del método para proporcionar un resultado cuantitativo que es fiable (es decir, exactitud, véase la sección F y precisión, véase la sección G). Lo ideal es que la desviación estándar relativa entre la muestra original y las replicaciones sea inferior al 30%.</p>	<p>C Observación de la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i> AIEA Párr. 37: Lo ideal es que la desviación estándar sea inferior al 30%. ¿Puede proporcionarse referencia al respecto?</p>
		<p>C Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> Unión Europea Para que concuerde con el párrafo 39 de este documento (Las recuperaciones medias aceptables a efectos de cumplimiento deben variar entre 70-120% con una RSD ≤20%).</p>
		<p>P Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> 37-37. Además de la selectividad de un método, se debe demostrar la capacidad del</p>

			<p>método para proporcionar un resultado cuantitativo que es fiable (es decir, exactitud, véase la sección F y precisión, véase la sección G). Lo ideal es que la desviación estándar relativa entre la muestra original y la concentración de las replicaciones sea inferior al 3020%.</p> <p>Unión Europea</p>
127	<p>38. Los criterios de aceptabilidad de un método analítico cuantitativo deben demostrar tanto en la fase inicial de validación como de validación en curso, que es capaz de proporcionar valores promedios de recuperación aceptables en cada fase de adición. Para la validación se necesita un mínimo de 5 duplicados (para comprobar la recuperación y precisión) en el LVL, LOQ seleccionado o límite de información del método, y al menos un nivel más alto adicional, por ejemplo, 2-10x el LVL seleccionado o el LMR. Si un método se utiliza para pruebas de cumplimiento (es decir, si un producto cumple con un LMR establecido), el LMR (o CXL) debe ser uno de los niveles de adición. Cuando la definición de residuos consta de dos o más analitos, entonces el método debe validarse para todos los analitos.</p>	P	<p>Cambio propuesto por Australia <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>38. Los criterios de aceptabilidad de un método analítico cuantitativo deben demostrar tanto en la fase inicial de validación como de validación en curso, que es capaz de proporcionar valores promedios de recuperación aceptables en cada fase de adición. Para la validación se necesita se recomienda que se realice un mínimo de 5 duplicados ensayos replicados (para comprobar la recuperación y precisión) en el LVL, LOQ seleccionado o límite de información del método, y al menos un nivel más alto adicional, por ejemplo, 2-10x el LVL seleccionado o el LMR. Si un método se utiliza para pruebas de cumplimiento (es decir si un producto cumple-cumple con un LMR establecido), el LMR (o CXL) debe-deberá ser uno de los niveles de adición. Cuando la definición de residuos consta de dos o más analitos, entonces el método debe validarse para todos los analitos.</p> <p>Australia</p>
128	<p>39. La veracidad de un método puede determinarse mediante el análisis de un material de referencia certificado, al comparar los resultados con los obtenidos con otro método para el que los parámetros funcionales han sido rigurosamente establecidos con anterioridad (normalmente, un método de estudio en colaboración) o mediante la determinación de la recuperación de un analito fortificado en un material de muestra testigo conocido. Las recuperaciones medias aceptables a efectos de cumplimiento deben variar entre 70-120% con una RSD $\leq 20\%$. En algunos casos (normalmente con MRM), las recuperaciones fuera de este intervalo pueden ser aceptables, por ejemplo, cuando la recuperación es más baja pero uniforme (p.ej., demostrando buena precisión). Esto es más justificable si la razón del bajo</p>	P	<p>Cambio propuesto por Tailandia <i>Categoría: TÉCNICA</i></p> <p>39. La veracidad de un método puede determinarse mediante el análisis de un material de referencia certificado, al comparar los resultados con los obtenidos con otro método para el que los parámetros funcionales han sido rigurosamente establecidos con anterioridad (normalmente, un método de estudio en colaboración) o mediante la determinación de la recuperación de un analito fortificado en un material de muestra testigo conocido. Las recuperaciones medias aceptables a efectos de cumplimiento deben variar entre 70-120% con una RSD $\leq 20\%$. <u>Para la concentración $\leq 0,01$ mg/kg, el rango de recuperaciones medias aceptables es de 60 a 120% con una RSD $\leq 30\%$.</u> En algunos casos (normalmente con MRM), las recuperaciones fuera de este intervalo pueden ser aceptables, por ejemplo, cuando la recuperación es más baja pero uniforme (p.ej., demostrando buena precisión). Esto es más justificable si la razón del bajo sesgo sistemático está bien establecida por la química (p.ej., distribución de analitos conocida entre las fases en un paso de particionado). No</p>

	<p>sesgo sistemático está bien establecida por la química (p.ej., distribución de analitos conocida entre las fases en un paso de particionado). No obstante, si es posible, se debe utilizar un método más veraz. Las recuperaciones >120% pueden ser atribuibles a un interferente o sesgo positivo que deben investigarse.</p>	<p>obstante, si es posible, se debe utilizar un método más veraz. Las recuperaciones >120% pueden ser atribuibles a un interferente o sesgo positivo que deben investigarse.</p>
		<p>Tailandia Reconocemos que el contenido de la segunda oración (renglón 4- 5) de este párrafo (a partir de Las recuperaciones medias aceptables...) es similar al contenido del Cuadro 3 en GL 40/1993: Directrices sobre buenas prácticas de laboratorio en el análisis de residuos de plaguicidas. Para garantizar la concordancia entre los documentos del Codex, nos gustaría proponer la adición de una oración que diga: "Las recuperaciones medias aceptables a efectos de cumplimiento deben variar entre 70-120% con una RSD ≤20%. Para la concentración ≤ 0,01 mg/kg, el rango de recuperaciones medias aceptables es de 60 a 120% con una RSD ≤ 30%."</p>
		<p>C Observación de China <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p>
		<p>China "Las recuperaciones medias aceptables a efectos de cumplimiento deben variar entre 70-120% con una RSD ≤20%." Para el análisis de residuos, a distintos niveles de fortificación, la RSD y el rango de recuperación pueden variar, y pueden tener requisitos diferentes. Según nuestra experiencia, esto es muy importante en el análisis de residuos de plaguicidas. Por lo tanto, se recomiendan los requisitos de CAC GL 40 sobre parámetros para validar el método.</p>
		<p>C Observación de la IAEA <i>Categoría: SUSTANTIVA</i></p>
		<p>AIEA Párr. 39: Es necesario aclarar que rigurosamente y en colaboración no son lo mismo. También es necesario considerar muestras dosificadas y acumuladas. Se debe expresar el posible efecto de utilizar estándares internos; asimismo la frase "Las recuperaciones medias aceptables a efectos de cumplimiento deben variar..." parece prescriptiva. Los métodos con recuperaciones inferiores a este rango pueden ser todavía apropiados (con buena precisión) a efectos de cumplimiento</p>
		<p>P Cambio propuesto (11) por Australia el 14 de Nov de 2016 5:02 AM <i>Categoría: REDACCIÓN</i> La veracidad de un método puede determinarse mediante el análisis de un material de referencia certificado, al comparar los resultados con los obtenidos con otro método para el que los parámetros funcionales han sido rigurosamente establecidos con anterioridad (normalmente, un método de estudio en colaboración) o mediante</p>

		<p>la determinación de la recuperación de un analito fortificado en un material de muestra testigo conocido. Las recuperaciones medias aceptables a efectos de cumplimiento normalmente deben variar entre 70-120% con una RSD $\leq 20\%$. En algunos casos (normalmente con MRM), las recuperaciones fuera de este intervalo pueden ser aceptables, por ejemplo, cuando la recuperación es más baja pero uniforme (p.ej., demostrando buena precisión). Esto es más justificable si la razón del bajo sesgo sistemático está bien establecida por la química (p.ej., distribución de analitos conocida entre las fases en un paso de particionado). No obstante, si es posible, se debe utilizar un método más veraz. Las recuperaciones $>120\%$ pueden ser atribuibles a un interferente o sesgo positivo que deben investigarse.</p>
129	<p>40. Se recomienda el análisis de la matriz dosificada o acumulada para corroborar la validación del método. Para la interpretación de recuperaciones es necesario reconocer que es posible que el analito adicionado a una muestra de ensayo no se comporta de la misma manera que el analito dosificado o acumulado biológicamente (residuo de plaguicida). En muchas situaciones, la cantidad de un residuo dosificado o acumulado que es extraído es menor que la cantidad total de residuos dosificados o acumulados que se encuentra realmente presente. Esto podría ser el resultado de pérdidas que ocurren durante la extracción, la unión intracelular de los residuos, la presencia de conjugados u otros factores que no son totalmente representados por los experimentos de recuperación utilizando las matrices testigo fortificadas con el analito.</p>	<p>Australia</p> <p>P Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TRADUCCIÓN</i> 40. Se recomienda el análisis de la matriz dosificada o acumulada fortificada para corroborar la validación del método. Para la interpretación de recuperaciones es necesario reconocer que es posible que el analito adicionado a una muestra de ensayo no se comporta de la misma manera que el analito dosificado o acumulado biológicamente (residuo de plaguicida). En muchas situaciones, la cantidad de un residuo dosificado o acumulado que es extraído es menor que la cantidad total de residuos dosificados o acumulados que se encuentra realmente presente. Esto podría ser el resultado de pérdidas que ocurren durante la extracción, la unión intracelular de los residuos, la presencia de conjugados u otros factores que no son totalmente representados por los experimentos de recuperación utilizando las matrices testigo fortificadas con el analito.</p> <p>Colombia (28 Feb 2017 9:17 PM)</p>
131	<p>42. En general, cuando la recuperación media se encuentra dentro del 70-120%, los datos de residuos no tienen que ajustarse. Las correcciones de recuperación deben aplicarse siguiendo los criterios establecidos en CAC/GL 37-2001^[7]. Es primordial que cuando se documenten todos los datos (a) se indique claramente si</p>	<p>C Observación de China <i>Categoría: REDACCIÓN</i> China “Las recuperaciones medias aceptables a efectos de cumplimiento deben variar entre 70-120% con una RSD $\leq 20\%$.” Para el análisis de residuos, a distintos niveles de fortificación, la RSD y el rango de recuperación pueden variar, y pueden tener requisitos diferentes. Según nuestra experiencia, esto es muy importante en el análisis de residuos de plaguicidas. Por</p>

	<p>se ha aplicado o no una corrección de recuperación y (b) incluir la magnitud de la corrección y el método mediante el cual se obtuvo, si se aplicó una corrección de recuperación. Esto ayudará a realizar la comparabilidad directa de los conjuntos de datos. Las funciones de corrección se fijarán a partir de consideraciones estadísticas adecuadas, serán documentadas, archivadas y estarán disponibles para el cliente.</p>	<p>lo tanto, se recomiendan los requisitos de CAC GL 40 sobre parámetros para validar el método.</p> <p>P Cambio propuesto por Australia <i>Categoría: REDACCIÓN</i> 42. En general, cuando la recuperación media se encuentra dentro del 70-120%, los datos de residuos no tienen que ajustarse. Las correcciones de recuperación deben aplicarse siguiendo los criterios establecidos en CAC/GL 37-2001^[7]. <u>Esto fomentará la posibilidad de comparación directa de los conjuntos de datos. Las funciones de corrección deben establecerse sobre la base de consideraciones estadísticas apropiadas y documentarse, archivarse y ponerse a disposición del cliente.</u> –Es primordial que cuando se documenten todos los datos (a) se indique claramente si se ha aplicado o no una corrección de recuperación y (b) incluir la magnitud de la corrección y el método mediante el cual se obtuvo, si se aplicó una corrección de recuperación. Esto ayudará a realizar la comparabilidad directa de los conjuntos de datos. Las funciones de corrección se fijarán a partir de consideraciones estadísticas adecuadas, serán documentadas, archivadas y estarán disponibles para el cliente.</p> <p>Australia</p> <p>C Observación de Nueva Zelanda <i>Categoría: TÉCNICA</i> Nueva Zelanda En la primera oración ¿cómo puede evaluarse la recuperación media si no hay curva de recuperación?</p>
135	<p>44. Por el momento, los errores graves (errores espurios efectuados durante la preparación de la muestra) son la mayor fuente de identificación errónea en los métodos basados en MS. Por esta razón, todas las medidas de aplicación reglamentaria (por encima de un LMR o para las que no tienen LMR en ese producto) requieren la confirmación del resultado a través de reextracción de una porción de ensayo repetida de la muestra original y reanálisis, utilizando preferiblemente diferentes químicas de preparación y/o análisis de muestras.</p>	<p>C Observación de la AIEA <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> AIEA Párr. 44: La frase " reanálisis, utilizando preferiblemente diferentes químicas...." puede suprimirse o redactarse de nuevo. Para el analista y las autoridades suena prescriptivo</p>
136	<p>45. La selectividad es la consideración principal para los métodos de identificación. El método debe ser suficientemente selectivo para proporcionar una identificación unívoca. La MS</p>	<p>C Observación de la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i> AIEA Párr. 45: La selectividad parece prescribir la MS solamente aquí</p>

	<p>acoplada a un método de separación cromatográfica es una combinación muy potente para identificar un analito en el extracto de la muestra. Este método proporciona información sobre la estructura del analito que no puede obtenerse solo con cromatografía. Los instrumentos GC-MS y LC-MS (examen completo, modo seleccionado de iones, alta resolución, tandem MS/MS, sistemas híbridos, entre otras técnicas avanzadas) proporcionan muchos parámetros medibles, como tiempos de retención, forma de los picos cromatográficos, intensidades iónicas y abundancias/razones relativas, precisiones en masa, y otros aspectos útiles para ayudar a hacer identificaciones de analitos.</p>	
139	<p>47. Las prácticas actuales en el análisis cualitativo (y cuantitativo) de los residuos de plaguicidas contienen normalmente cromatografía + seguimiento de iones seleccionados (SIM) o MS/técnicas de MS. La MS con espectro completo (examen completo o tiempo de vuelo) es también un instrumento aceptable que utiliza factores de comparación con bibliotecas espectrales y/o abundancias relativas de iones principales dentro del espectro completo. El último caso puede tratarse como razones iónicas en los criterios dados a continuación utilizando al menos 3 iones. En el primer caso, los factores de comparación deben ser ≥ 900 ($\geq 90\%$ de comparación) para fines de identificación normativa, y las bibliotecas espectrales de referencia deben obtenerse de patrones de gran pureza sustraídos de información general en el mismo instrumento utilizando las mismas condiciones que en el análisis de la muestra. Deberán cumplirse los siguientes criterios de identificación:</p>	<p>C Observación de China <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p> <p>China El renglón 3, sobre "factor de comparación": recomendamos que se dé una definición de este término, y puede ser diferente para estaciones de trabajo diferentes de distintas empresas. Por ejemplo, la base de datos NIST puede utilizar 0-999 como indicador, y Agilent Chemstation puede dar porcentajes.</p> <p>C Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i></p> <p>Unión Europea Borrar los paréntesis. Espectro completo está suficientemente claro. Además, examen completo y tiempo de vuelo hacen referencia a cosas diferentes (modo de adquisición y analizador) y es posible trabajar en examen completo utilizando un instrumento del tiempo de vuelo, pero también un solo cuadrupolar u orbitrap. Los factores de comparación dependen del software específico utilizado, por lo tanto no es correcto utilizar el mismo umbral para todos ellos. Además, la base científica aplicada no está clara.</p> <p>P Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> 47. Las prácticas actuales en el análisis cualitativo (y cuantitativo) y cuantitativo de los residuos de plaguicidas contienen normalmente cromatografía + seguimiento de iones seleccionados (SIM) o MS/técnicas de MS. La MS con espectro completo (examen completo o tiempo de vuelo) es también un instrumento aceptable que utiliza factores de comparación con bibliotecas espectrales y/o abundancias relativas de iones principales dentro</p>

		del espectro completo. El último caso puede tratarse como razones iónicas en los criterios dados a continuación utilizando al menos 3 iones. En el primer caso, los factores de comparación deben ser ≥ 900 ($\geq 90\%$ de comparación) para fines de identificación normativa y las bibliotecas espectrales de referencia deben obtenerse de patrones de gran pureza sustraídos de información general en el mismo instrumento utilizando las mismas condiciones que en el análisis de la muestra. Deberán cumplirse los siguientes criterios de identificación:
		Unión Europea
140	a. Los valores de referencia del tiempo de retención del analito deben ser determinados a partir de patrones de calibración de alta concentración analizados al mismo tiempo (dentro del mismo lote) en soluciones a base de disolventes (pueden utilizarse patrones de calibración ajustados a la matriz si se sabe que no hay presencia de interferencias).	C Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i>
		Unión Europea Es preferible determinar los valores de referencia en la misma matriz o del mismo grupo de productos que las muestras que se van a analizar.
		P Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> a-a. Los valores de referencia del tiempo de retención del analito deben ser determinados a partir de patrones de calibración de alta concentración ajustados a la matriz analizados al mismo tiempo (dentro del mismo lote) en soluciones a base de disolventes (pueden utilizarse patrones de calibración ajustados a la matriz si se sabe que no hay presencia de interferencias presentes o por el contrario utilizando soluciones a base de disolvente.
		Unión Europea
		P Cambio propuesto por Australia <i>Categoría: REDACCIÓN</i> a. Los valores de referencia del tiempo de retención del analito deben deberán ser determinados a partir de patrones de calibración de alta concentración analizados al mismo tiempo (dentro del mismo lote) en soluciones a base de disolventes (pueden utilizarse patrones de calibración ajustados a la matriz si se sabe que no hay presencia de interferencias).
		Australia
141	b. Los valores de referencia de la razón iónica se fijarán igual que en el párrafo 47 a. Los distintos iones utilizados para identificación se deben coeluir y tener formas de pico similares. El ion del patrón de calibración con la intensidad promedio más alta se utilizará como el denominador en la relación de iones, expresado en % (debido a fluctuaciones de la señal, efectos de la matriz, etc... desviaciones de las razones iónicas hasta el 30% son	C Observación de China <i>Categoría: REDACCIÓN</i>
		China "30%" no está indicado con claridad, y puede indicarse cuál es la base para establecer este valor y bibliografía adecuada.

	aceptables).		
142	c. Las relaciones señal ruido de los picos medidos deben ser superiores a 3 y/o la señal debe exceder el nivel umbral de intensidad comparado con la señal de un patrón de calibración apropiado o control que comprenda el nivel de intensidad.	P	Cambio propuesto por Australia <i>Categoría: REDACCIÓN</i> c. Las relaciones señal ruido de los picos medidos deben ser superiores a 3 y/o la señal debe deberá exceder el nivel umbral de intensidad comparado con la señal de un patrón de calibración apropiado o control que comprenda el nivel de intensidad. Australia
144	e. Se debe demostrar que todas las muestras de blanco de reactivo y de la matriz medidas deben estar exentas de transferencia, contaminación e interferencias superiores al 20% del LOQ.	C	Observación de la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i> AIEA El número (e), párr. 47: necesita aclararse (e interferencias superiores al 20% del LOQ)
144	e. Se debe demostrar que todas las muestras de blanco de reactivo y de la matriz medidas deben estar exentas de transferencia, contaminación e interferencias superiores al 20% del LOQ.	C	Observación de Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i> Colombia Incluir literal f. Se recomienda el uso de iones con una masa (M/Z) (relación masa /carga) (mayor a 100) ya que los iones con un (M/Z) tienden a ser menos selectivos.
145	48. El tiempo mínimo de retención aceptable para el (los) analito(s) será al menos el doble del tiempo de retención del volumen en vacío de la columna. El tiempo de retención del analito en el extracto deberá corresponder con el del valor de referencia (47a.), dentro del tiempo de retención relativo de $\pm 0,2$ min o 0,2%, tanto para cromatografía de gases como para cromatografía líquida.	C	Observación de la Unión Europea <i>Categoría: TÉCNICA</i> Unión Europea Para una mejor armonización con SANTE/11945/2015 y rendimiento de los nuevos instrumentos LC y GC.
		P	Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: TÉCNICA</i> 48. El tiempo mínimo de retención aceptable para el (los) analito(s) será al menos el doble del tiempo de retención del volumen en vacío de la columna. El tiempo de retención del analito en el extracto deberá corresponder con el del valor de referencia (47a.), dentro del tiempo de retención relativo de $\pm 0,2$ min o 0,2%, tanto para cromatografía de gases como para cromatografía chromatography cromatografía líquida (preferiblemente $\pm 0,1$ min si es posible) . Unión Europea (16 de enero de 2017 4:21 PM)
145	48. El tiempo mínimo de retención aceptable para el (los) analito(s) será al menos el doble del tiempo de retención del volumen en vacío de la columna. El tiempo de retención del analito en el extracto deberá corresponder con el del valor de referencia (47a.), dentro del tiempo de retención relativo de $\pm 0,2$ min o 0,2%, tanto para cromatografía de gases como para cromatografía líquida.	C	Observación de Colombia <i>Categoría: TÉCNICA</i> Colombia Aclarar la referencia de los tiempo de retención aceptable para los analitos.
		P	Cambio propuesto por Colombia <i>Categoría: TRADUCCIÓN</i> 48. El tiempo mínimo de retención aceptable para el (los) analito(s) será al menos el doble del tiempo de retención del volumen en vacío-muerto de la columna. El tiempo de retención del analito en el extracto deberá corresponder con el del valor de referencia (47a.), dentro del tiempo de retención relativo de $\pm 0,2$ min o 0,2%, tanto para cromatografía de

			gases como para cromatografía líquida.
			Colombia
148	50. Si el análisis inicial no ofrece identificación unívoca o no cumple con los requisitos del análisis cuantitativo, es necesario un análisis de confirmación. Esto puede suponer el reanálisis del extracto o la muestra. En los casos en que se excede el CXL/LMR, es siempre necesario un análisis de confirmación de otra porción analítica. Para combinaciones inusuales de plaguicida/matriz, se recomienda también un análisis de confirmación.	C	Observación de la AIEA <i>Categoría: REDACCIÓN</i> AIEA Párr. 51: También es necesario que se aclare "es siempre necesario un análisis de confirmación de otra porción analítica ". ¿Se refiere a otra porción de las mismas muestras?
149	51. Si el método de confirmación inicial no está basado en una técnica de MS, los métodos de confirmación deben incluir identificación del analito basada en MS. Además, los métodos de confirmación deben utilizar modelos independientes fundamentados en distintos mecanismos químicos (como separaciones de GC y LC). En algunas situaciones puede ser conveniente que sea confirmado por laboratorios independientes. En el Cuadro 2 hay un resumen de ejemplos de técnicas analíticas que pueden ser apropiadas para reunir los criterios para métodos analíticos de confirmación.	C	Observación de la AIEA <i>Categoría: TÉCNICA</i> AIEA Para 51: "En algunas situaciones....." necesita redactarse de nuevo. También supone que la MS es la solución o lo único; La tecnología no debe ser tampoco el impulsor
		C	Observación de la AIEA <i>Categoría: REDACCIÓN</i> AIEA Párr. 51: un error ortográfico en "an independent approaches" <i>[modelos independientes]</i>
150	Cuadro 1 Criterios de identificación de diferentes técnicas de MS	C	Observación de Nueva Zelanda <i>Categoría: REDACCIÓN</i> Nueva Zelanda Nueva Zelanda considera que el Cuadro 1 debe armonizarse con la Decisión de la Comisión, de 12 de agosto de 2002, por la que se aplica la Directiva 96/23/CE del Consejo en cuanto al funcionamiento de los métodos analíticos y la interpretación de los resultados, o al menos debe haber un debate sobre por qué se apartan de una directiva de aceptación general.
150	Cuadro 1 Criterios de identificación de diferentes técnicas de MS	C	Observación de Colombia <i>Categoría: REDACCIÓN</i> Colombia Falta ubicar las letras d y f
199	d) ≤ 10 ppm	P	Cambio propuesto por Canadá <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> d) precisión de masa ≤ 510 ppm
			Canadá
		C	Observación de la Unión Europea <i>Categoría: TÉCNICA</i>

			<p>Unión Europea Los nuevos instrumentos de HRMS suelen tener errores de masa <5 ppm en MS2.</p>
		P	<p>Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: TÉCNICA</i> d) ≤10 ppm</p>
			<p>Unión Europea</p>
201	f) si la exactitud de la masa precursora es menor de 5 ppm y la exactitud de la masa ionica del producto es menor de 10 ppm, las tolerancias de la razón ionica son opcionales	C	<p>Observación de Canadá <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p>
			<p>Canadá Justificación: Los cambios en el Cuadro 1 nota d) y f) proporcionan criterios, que permiten el uso de la exactitud de la masa o la razón ionica para identificación.</p>
		P	<p>Cambio propuesto por Canadá <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> f) si la exactitud de la masa precursora es menor de 5 ppm de un precursor y de su ion del producto y la exactitud de la masa ionica es menor mayor de 10 ppm 5 ppm, la identificación debe basarse en las tolerancias de la razón ionica son opcionales</p>
			<p>Canadá</p>
215	Derivatización	C	<p>Observación de la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i></p>
			<p>Unión Europea La derivación no es un método de detección.</p>
		P	<p>Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: SUSTANTIVA</i> Derivatización</p>
			<p>Unión Europea</p>
217	LC-immunograma	C	<p>Observación de la Unión Europea <i>Categoría: TÉCNICA</i></p>
			<p>Unión Europea El inmunograma es el resultado no el método de detección.</p>
		P	<p>Cambio propuesto por la Unión Europea <i>Categoría: TÉCNICA</i> LC-immunograma LC-immunoafinidad</p>
			<p>Unión Europea</p>
222	ANEXO	C	<p>Observación de China <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p>
			<p>China Los términos siguientes no se han citado en el texto: "Controles de calidad analítica, método multiclase, procesado de la muestra". Por tanto, pueden añadirse citas adecuadas en consonancia.</p>
223	DEFINICIONES	P	<p>Cambio propuesto por India <i>Categoría: TÉCNICA</i> DEFINICIONES</p> <p>Añadir, por favor, las dos definiciones siguientes Metabolito: componente de un residuo de plaguicida que se encuentra en un producto</p>

		<p><u>como resultado de la transformación biótica (metabolismo) de un plaguicida en un sistema biológico (por ejemplo, planta, animal)</u> <u>Producto de degradación: componente de un residuo de plaguicida que se encuentra en un producto como resultado de la transformación abiótica de un plaguicida en el interior de una planta o sobre una planta, animal (por ejemplo efecto del calor, la luz, la humedad, cambio del pH, etc.)</u></p>
		<p>India</p>
		<p>C Observación de la AIEA <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p>
		<p>AIEA ¿Puede añadirse una lista de siglas? Por ejemplo, para indicar SIM, TOF, Q-TOF etc. Si se considera SDL, entonces a lo mejor debe mencionarse y definirse también LOD.</p>
<p>246</p>	<p>Matriz: La sustancia o componente que se somete a muestreo en estudios de residuos de plaguicidas.</p>	<p>C Observación de Haití <i>Categoría: REDACCIÓN</i></p>

[1] PROYECTO DE DIRECTRICES SOBRE CRITERIOS DE RENDIMIENTO PARA MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA LA DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS EN LOS ALIMENTOS

[2] (En el Trámite 6)

[3] ÍNDICE DE CONTENIDO

[4]	[5] Párrafos
[6] Objetivo	[7] 1-3
[8] Principios para la selección y validación de métodos	[9] 4-10
A. [10] Definición del objetivo del método y el alcance	[11] 4-7
[12] B. Complementar otras Directrices de la Comisión del Codex Alimentarius	[13] 8-9
[14] C. Validación del método	[15] 10
[16] Parámetros de rendimiento para métodos analíticos	[17] 11-31
A. [18] Aplicabilidad	[19] 12
B. [20] Selectividad	[21] 13-14
C. [22] Calibración	[23] 15-16
D. [24] Linealidad e interceptación	[25] 17-18
E. [26] Efectos de la matriz	[27] 19
F. [28] Veracidad y recuperación	[29] 20-21
G. [30] Precisión	[31] 22-25
H. [32] Límite de cuantificación	[33] 26
I. [34] Intervalo analítico	[35] 27
J. [36] Robustez	[37] 28-29
K. [38] Incertidumbre de la medición	[39] 30-31
[40] Criterios de aceptabilidad del rendimiento de los métodos de criba	[41] 32-34
[42] Criterios de aceptabilidad del rendimiento de los métodos cuantitativos	[43] 35-43
[44] Criterios de aceptabilidad del rendimiento de los métodos para identificación y confirmación del analito	[45] 44-51
[46] A. Identificación basada en MS	[47] 46-49
[48] B. Confirmación	[49] 50-51
[50] Cuadros	[51]
[52] Definiciones	[53] Anexo

[54] OBJETIVO

1. [55] La finalidad de este documento de directrices es definir y describir los criterios de rendimiento que deben cumplir los métodos para analizar residuos de plaguicidas en los alimentos. Aborda las características/parámetros para ofrecer una confianza científicamente aceptable en el método analítico que es apto para el uso previsto y puede utilizarse para evaluar con seguridad residuos de plaguicidas para supervisión nacional o bien el comercio internacional.
2. [56] Este documento es aplicable tanto a métodos para residuos individuales como a métodos

multirresiduos (MRM) que analizan los compuestos seleccionados en todos los productos alimenticios, incluyendo los residuos del compuesto original (droga madre) y/o sus metabolitos y productos de degradación en los productos alimenticios, según la definición de residuos.

[57]3. Estas directrices tratan los análisis cualitativos y cuantitativos, cada uno de los cuales tienen sus propios requisitos con respecto al rendimiento del método. También se abordan los criterios de aceptabilidad del rendimiento de los métodos para identificación y confirmación del analito.

[58] PRINCIPIOS PARA LA SELECCIÓN Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS

[59] A. Definición del objetivo del método y el alcance

4. [60] La finalidad del método se describe normalmente en una declaración sobre su ámbito de aplicación en el cual se definen los analitos (residuos), las matrices y los intervalos de concentración. También indica si el método es para cribado, cuantificación, identificación y/o confirmación de resultados.

5. [61] En aplicaciones regulatorias, el límite máximo de residuos (LMR) se expresa en función de la "definición de residuos", que puede incluir el compuesto original, un metabolito principal, la suma del compuesto original y/o metabolitos, o un producto de reacción formado a partir de los residuos durante el análisis. Los métodos analíticos para residuos deben ser capaces de medir todos los componentes de la definición de residuos.

6. [62] La *aptitud para los fines* es el grado en que el funcionamiento de un método cumple las necesidades del usuario final y el grado de correspondencia con los criterios (objetivos de calidad de los datos) acordados entre el laboratorio y el usuario final (o cliente) de los datos, dentro de las limitaciones técnicas y de presupuesto. Los criterios de *aptitud para los fines* se pueden basar en algunas de las características descritas en este documento, pero en último término se expresarán como incertidumbre combinada aceptable¹.

7. [64] La selección de los métodos está basada en los analitos y la finalidad prevista de los análisis².

[66] B. Complementar otras Directrices de la Comisión del Codex Alimentarius

8. [67] La Comisión del Codex Alimentarius (CAC) ha publicado unas directrices³ para laboratorios que participan en el análisis de alimentos para la importación/exportación que recomiendan que esos laboratorios:

- a. [69] deben utilizar procedimientos de control interno de calidad, como los que se describen en las "Directrices armonizadas sobre el control interno de la calidad en laboratorios de química analítica;"
- b. [70] deben participar en programas de ensayos de aptitud para el análisis de alimentos que cumplen el requisito establecido en el "Protocolo armonizado internacional para ensayos de aptitud de laboratorios analíticos (químicos);" y
- c. [71] siempre que estén disponibles, deben utilizar métodos que han sido validados según principios establecidos por la CAC.

9. [72] Los métodos analíticos se utilizarán en el marco del Sistema de gestión de calidad⁴ en los laboratorios, reconocido y aprobado, y de aceptación internacional, para que sean consistentes con los principios del documento para aseguramiento de la calidad (QA) y control de la calidad (QC), citado anteriormente. El rendimiento en curso debe ser supervisado a través del Sistema de gestión de calidad disponible en el laboratorio.

[74] C. Validación del método

10. [75] El proceso de validación del método tiene la finalidad de demostrar que un método es *apto para su uso*. Esto significa que si un analista bien preparado realiza un ensayo, utilizando el equipo y los materiales especificados y siguiendo exactamente el protocolo del método, se pueden obtener resultados precisos y compatibles dentro de los límites estadísticos especificados para el análisis de una muestra. La validación debe demostrar la identidad y concentración del analito, teniendo en cuenta efectos de la matriz, proporcionar una caracterización estadística de resultados de recuperación e indicar si las tasas

[63]¹ Directrices armonizadas para la validación de métodos de análisis por un solo laboratorio de la UIQPA, Pure & Appl. Chem., 74(5), 2002; 835 – 855

[65]² Documento de directrices sobre métodos de análisis para residuos de plaguicidas, OCDE, ENV/JM/MONO (2007)17

[68]³ Directrices para evaluar la competencia de los laboratorios de ensayo que participan en el control de las importaciones y exportaciones de alimentos, [CAC/GL 27-1997](#)

[73]⁴ [Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración](#), ISO/IEC 17025

de falsos positivos y falsos negativos son aceptables. Cuando se sigue el método utilizando estándares analíticos adecuados, un analista capacitado debe obtener resultados dentro de los límites de rendimiento establecidos sobre el mismo material de muestra o equivalente en cualquier laboratorio de control de residuos experimentado. Para asegurar que la validación del método sigue siendo apropiada con el paso del tiempo, el método debe evaluarse continuamente utilizando ensayos de aptitud en curso y muestras de control de calidad apropiadas (p.ej., incluyendo muestras adicionadas de recuperación).

[76] PARÁMETROS DE RENDIMIENTO PARA MÉTODOS ANALÍTICOS

11. [77] Los requisitos generales para las características de rendimiento individuales de un método se resumen a continuación^{1,5}.

[79] A. Aplicabilidad

12. [80] Además de las especificaciones de rendimiento (objetivos de calidad de los datos), la documentación del método que se elabora tras la validación debe proporcionar la siguiente información:

- a. [81] la identidad de los analitos, incluyendo isómeros, metabolitos y otros componentes si procede (p.ej., endosulfun I y II, spinosyn A&D);
- b. [82] el intervalo de concentración que abarca la validación (p.ej., "0,01-10 mg/kg");
- c. [83] la gama de matrices cubiertas por la validación (p.ej., "hortalizas cucurbitáceas, raíces, cítricos");
- d. [84] un protocolo con la descripción de los equipos, reactivos, procedimiento detallado paso a paso (incluyendo las variaciones admisibles (por ejemplo: "calentar a 100 ± 5 °C durante 30 ± 5 min"), procedimientos de calibración y control de la calidad, las medidas especiales de seguridad que sean necesarias, la aplicación a que se destina y sus requisitos críticos en cuanto a incertidumbre;
- e. [85] si se requiere, se informará un resultado cuantitativo junto con la incertidumbre de medición expandida (MU).

[86] B. Selectividad

[87] 13. Lo ideal debe ser evaluar la selectividad para demostrar que no hay interferencias que afectan negativamente al análisis. En la práctica no es posible ensayar el método con respecto a todos los posibles interferentes, pero se recomienda comprobar los interferentes habituales analizando un blanco de reactivo en cada lote de muestras. En los blancos de reactivos tienden a aparecer los niveles generales de plastificantes, sangrado de septa, agentes de limpieza, impurezas del reactivo, contaminación del laboratorio, transferencia, etc. y el analista debe reconocerlos cuando se producen. También deben conocerse las interferencias de analito a analito comprobando los analitos individuales en soluciones estándar mixtas. Las interferencias de la matriz se evaluarán mediante análisis de muestras que se sepa que están exentas de analitos.

[88] 14. Por regla general, la selectividad debe ser tal que las posibles interferencias sean intrascendentes. La prueba definitiva de selectividad consiste en las tasas de falsos positivos y negativos en los análisis. Para estimar mínimamente las tasas de falsos positivos y negativos durante la validación del método debe analizarse un número adecuado (se sugiere >5 cada uno) de diversos blancos de matriz (que no sean de la misma fuente) junto con matrices adicionadas al nivel de informe del analito. Las validaciones de los métodos de criba (análisis de presencia/ausencia) se exponen en los párrafos 32 a 34.

[89] C. Calibración

[90] 15. Exceptuando los errores graves (conocidos también como "espurios") que pudieran producirse en la preparación de los materiales de calibración, los errores de calibración representan habitualmente (pero no siempre) un componente menor de la incertidumbre total y se pueden asignar sin riesgo a otras categorías. Por ejemplo, los errores aleatorios producto de la calibración son parte de la incertidumbre, mientras que los errores sistemáticos causan sesgo analítico y ambos se evalúan en conjunto durante la validación y el control de calidad en curso. No obstante, es útil conocer algunas de las características de la calibración al comienzo de la validación de un método porque afectan a la optimización del protocolo final. Por ejemplo, se debe conocer de antemano si la calibración es lineal o cuadrática, pasa por el origen y es afectada por la matriz de la muestra o no. Las directrices descritas en este documento se refieren más a la validación, que puede ser más detallada que la calibración realizada durante análisis de rutina.

[91] 16. Es necesario repetir las mediciones para proporcionar una estimación empírica de la incertidumbre. Se recomiendan los siguientes procedimientos de calibración para la validación inicial del método:

[78]⁵ OECD Guidance Document for Single Laboratory Validation of Quantitative Analytical Method-Guidance used in support of pre-and post-registration data requirements for plant protection and biocidal products ENV/JM/MONO(2014)20

- a. [92] se deben realizar determinaciones a cinco o más concentraciones;
- b. [93] los patrones de calibración deben espaciarse uniformemente en el intervalo de concentraciones de interés y el intervalo de calibración debe abarcar todo el intervalo de concentración que pueda encontrarse;
- c. [94] los patrones de calibración deben dispersarse en toda la secuencia, o abarcar el principio y el final de la serie para demostrar que la integridad de la calibración se mantiene en toda la secuencia; y se debe trazar la adecuación de la función de calibración e inspeccionar visualmente y/o por el cálculo de los residuos (las diferencias entre las concentraciones reales y calculadas de los patrones), evitando el exceso de confianza en los coeficientes de correlación. Si los residuos individuales se desvían en más de $\pm 20\%$, se deben considerar estadísticamente los valores atípicos, que posiblemente lleven al nuevo análisis de la secuencia si los criterios del control de calidad no se cumplen.

[95]D. Linealidad e intercepción

[96]17. La linealidad puede analizarse examinando una representación gráfica de los residuos obtenidos por la regresión lineal de las respuestas a las concentraciones en un conjunto de calibración adecuado. Una línea curva indica una posible *falta de adecuación* debido a que la función de calibración no es lineal. En ese caso, se debe probar y aplicar otra función como la cuadrática, utilizando al menos cinco niveles de concentración. A pesar de que el coeficiente de determinación (R^2) se utiliza actualmente de forma generalizada como una indicación de la calidad de la adecuación, puede ser engañoso porque da mayor importancia a las soluciones con concentraciones más elevadas. En este caso, deberá considerarse un factor de ponderación apropiado, como $1/x$ o $1/x^2$.

[97]18. En general, se recomienda el uso de regresión ponderada lineal o función cuadrática ponderada en lugar de regresión lineal para la determinación de las concentraciones bajas en partes por billón ($\mu\text{g}/\text{kg}$). El valor de la intercepción debe ser lo más cercano posible a cero (por ejemplo, menos del 20% del menor patrón de calibración) para reducir errores en el cálculo de las concentraciones de residuos en los niveles bajos.

[98]E. Efectos de la matriz

[99]19. La calibración ajustada a la matriz se utiliza comúnmente para compensar efectos de la matriz. Para la calibración deben utilizarse extractos de matriz testigo, preferiblemente del mismo tipo que la muestra. Un modelo práctico alternativo para compensar los efectos de la matriz en el análisis con cromatografía de gases (CG) es la utilización de componentes químicos (protectores de analitos) que se añaden tanto a los extractos de la muestra como a las soluciones de calibración a fin de maximizar (preferiblemente) por igual la respuesta de los plaguicidas en los calibradores en disolvente y extractos de la muestra. Formas alternativas para compensar los efectos de la matriz son utilizar la adición de patrón, estándares internos (IS) marcados isotópicamente o sucedáneos de sustancias químicas. Sin embargo, estos criterios suelen ser difíciles en los MRM porque hay demasiados residuos en matrices diferentes a niveles diferentes para elaborar procedimientos de rutina, y la falta de patrones marcados isotópicamente para tantos analitos. Si se utiliza calibración de solo disolvente, se debe realizar una medición de los efectos de la matriz para demostrar la equivalencia de los resultados mediante la comparación de las respuestas de la matriz ajustada con patrones de solo disolvente.

[100]F. Veracidad y recuperación

[101]20. La veracidad es la proximidad en la concordancia entre el resultado de un ensayo y el valor de referencia aceptado de la propiedad objeto de medición. La veracidad se expresa en términos cuantitativos como "sesgo", cuanto menor es el sesgo, mayor es la veracidad. Típicamente, el sesgo se determina comparando la respuesta obtenida aplicando el método a un material de referencia certificado (si está disponible) con el valor asignado conocido del material. Preferiblemente se recomienda realizar pruebas multilaboratorio. Cuando la incertidumbre del valor de referencia no es insignificante, la evaluación de los resultados debe tener en cuenta dicha incertidumbre además de la variabilidad estadística obtenida a partir del análisis del material de referencia. En ausencia de material^{1,5} de referencia certificado, las directrices recomiendan el uso de un material de referencia disponible que esté bien caracterizado para el propósito del estudio de validación.

[102]21. Recuperación se refiere a la proporción de analito determinada en el resultado final comparada con la cantidad añadida a una muestra (generalmente a una muestra testigo) antes de la extracción, generalmente expresada como un porcentaje. Los errores en la medición conducirán a cifras de recuperación sesgadas que se desviarán de la recuperación real en el extracto final. Recuperación de rutina se refiere a la(s) determinación(es) realizada(s) en adiciones del control de calidad en el análisis de cada lote de muestras.

[103]G. Precisión

[104]22. La precisión es la proximidad en la concordancia entre resultados de ensayos (repetidos) independientes obtenidos en condiciones estipuladas. Habitualmente se expresa como desviación estándar (SD) o como desviación estándar relativa (RSD), conocida también como coeficiente de variación (CV). La distinción entre precisión y sesgo depende del nivel en el que se contempla el sistema de análisis. Así, desde el punto de vista de una sola determinación, cualquier desviación que afecte a la calibración utilizada en el análisis puede considerarse un sesgo. Desde el punto de vista del analista que revisa el trabajo de un año, el sesgo analítico será diferente cada día y actuará como variable aleatoria con una precisión asociada, incorporando cualquier condición estipulada para la estimación de esta precisión.

[105]23. Para la validación por un solo laboratorio deben tenerse en cuenta dos tipos de condiciones: (a) la repetibilidad, la variabilidad de las mediciones dentro de la misma secuencia analítica, y (b) la reproducibilidad intralaboratorios, la variabilidad de los resultados entre múltiples conjuntos de la misma muestra. Es importante que los valores de precisión sean representativos de las condiciones de ensayo probables. En primer lugar, la variación de las condiciones entre las series debe ser representativa de lo que ocurriría normalmente en el laboratorio durante la aplicación sistemática del método. Esto puede hacerse mediante la validación/verificación constante del rendimiento del método. Por ejemplo, las variaciones de los lotes de reactivos, analistas e instrumentos deben medirse en controles de calidad permanentes. En segundo lugar, la matriz y (preferiblemente) el tamaño de partículas del material de ensayo utilizado deben ser típicos de los materiales que se encontrarán probablemente en las aplicaciones reales.

[106]24. En validaciones en un solo laboratorio, la precisión suele variar con la concentración del analito. Las suposiciones habituales son que: a) la precisión no cambia en función de la concentración del analito o, b) que la desviación estándar es proporcional a la concentración del analito o es linealmente dependiente de la misma. Ambas hipótesis deben comprobarse si se espera que la concentración del analito varíe de forma sustancial.

[107]25. Pueden obtenerse datos de precisión de una gran variedad de tipos de condiciones diferentes además de los mínimos de condiciones de repetibilidad y entre procesos analíticos indicados aquí, y puede ser conveniente obtener información adicional. Por ejemplo, para la evaluación de los resultados o para mejorar la medición, puede ser útil disponer de estimaciones independientes de los efectos del operador y de proceso analítico, de los efectos interdiarios o intradiarios o tener una indicación de la precisión que se puede alcanzar utilizando un instrumento o varios. Se dispone de diversos diseños y técnicas de análisis estadísticos diferentes y es muy recomendable prestar atención al diseño experimental en todos los estudios de este tipo. La validación inicial debe realizarse en el límite objetivo de cuantificación (LOQ) o límite de información del método, y al menos otro nivel superior, por ejemplo, 2-10x el LOQ específico o el LMR.

[108]H. Límite de cuantificación (LOQ)

[109]26. Por la definición existente durante años entre los químicos analíticos, el LOQ es la concentración en la que la relación señal/ruido promedio (S/N) es igual a 10 en el análisis. En la práctica solo puede estimarse el LOQ, porque la determinación precisa del LOQ real requiere muchos análisis de muestras adicionadas y matrices testigo pero el LOQ puede cambiar de día a día debido al estado de funcionamiento del instrumento, entre muchos otros factores. Algunas pautas de validación requieren que el LOQ sea verificado para satisfacer los criterios de rendimiento del método a través de experimentos de adición en el LOQ, pero las variaciones de día a día en el LOQ tienden a obligar al analista a sobreestimar el verdadero método LOQ, lo cual puede ser difícil para aplicar la definición estricta del LOQ (S/N = 10). Por lo tanto, adicionar al nivel validado más bajo (LVL) es el criterio más descriptivo y adecuado. Además, no debe hacerse cuantificación de analitos por debajo del nivel calibrado más bajo (LCL) en la misma secuencia analítica. La S/N en el LCL debe ser ≥ 10 (conc. \geq LOQ), que puede configurarse como una comprobación de idoneidad del sistema necesaria para cada secuencia analítica. Se puede incluir también una matriz adicionada de control de calidad en cada secuencia para verificar que se logra el límite de información en el análisis (un nivel de acción que es típicamente mayor que el LCL). En esencia, el punto de la validación no es para determinar el LOQ, sino para demostrar que la concentración más baja comunicada se ajusta a la necesidad del análisis.

[110]I. Intervalo analítico

[111]27. El intervalo validado es el intervalo de concentración de analito en el cual el método se puede considerar validado. El nivel más bajo validado (LVL) es la concentración más baja evaluada durante la validación que cumple los criterios de rendimiento del método. Es importante comprender que el intervalo validado no es necesariamente idéntico al intervalo útil de la calibración. La calibración puede abarcar un amplio intervalo de concentraciones, pero el intervalo validado (una parte más importante en términos de la incertidumbre) abarcará habitualmente un intervalo más reducido. En la práctica, la mayoría de los métodos

se validan al menos a dos niveles de concentración. El intervalo validado puede ser tomado como una extrapolación razonable entre estos puntos de concentración, pero muchos laboratorios eligen validar a un tercer nivel para demostrar la linealidad. Para supervisar las concentraciones de residuos con respecto a las normas del Codex, el método analítico debe ser lo suficientemente sensible como para que el LVL para cada analito esté al límite máximo de residuos del Codex (CXL) actual o por debajo del mismo. El intervalo de validación debe abarcar el CXL vigente. Cuando no existe un CXL, el nivel más bajo pueden ser LMR establecidos por una autoridad normativa nacional. Si no existe CXL o LMR para un par de matriz/analito dado, entonces 0,01 mg/kg suele servir como el LVL deseable. En los MRM, el objetivo analítico habitual es fijar el LVL (y el nivel de información) a 0,01 mg/kg en distintos productos, pero representativos.

[112]J. Robustez

[113]28. La robustez (a menudo sinónimo de solidez) de un método de análisis es la resistencia al cambio de los resultados obtenidos mediante un método de análisis cuando se realizan pequeñas modificaciones de las condiciones experimentales descritas en el procedimiento. En el protocolo del método deben formularse los límites de los parámetros experimentales (aunque no siempre se ha hecho así en el pasado), y estas desviaciones admisibles no deben producir, por separado o combinadas, ningún cambio significativo en los resultados obtenidos. En este contexto se entiende por "cambio significativo" que el método no cumpliría los objetivos de calidad de los datos definidos por la *aptitud para los fines*. Se debe identificar qué aspectos del método pueden afectar a los resultados y se debe evaluar su influencia sobre el rendimiento del método mediante pruebas de robustez.

[114]29. Algunos de los factores que pueden ser objeto de ensayo de robustez son: cambios en los instrumentos, el analista o la marca/lote de reactivo; concentración de un reactivo; pH de una solución; temperatura de una reacción; tiempo que se deja transcurrir antes de dar por terminado un proceso y/u otros factores pertinentes.

[115]K. Incertidumbre de la medición (MU)

[116]30. El sistema formal de estimación de la incertidumbre de la medición es una estimación calculada mediante una ecuación o modelo matemático, en torno al cual se puede esperar que el valor real se encuentre dentro de un nivel definido de probabilidad. Los procedimientos descritos en la validación de métodos tienen por objeto asegurar que la ecuación utilizada para estimar el resultado, en la que se tienen debidamente en cuenta errores aleatorios de todo tipo, es una expresión válida que comprende todos los efectos reconocidos y significativos que afectan al resultado. Consideraciones adicionales y descripción de la incertidumbre de la medición se proporcionan en "*Directrices sobre la estimación de la incertidumbre de los resultados*"⁶.

[118]31. Es preferible expresar la incertidumbre de la medición en función de la concentración y comparar esta función con un criterio de *aptitud para los fines* acordados entre el laboratorio y el cliente o usuario final de los datos. Una posibilidad es calcular la MU a partir de datos de ensayos de aptitud⁶.

[119]CRITERIOS DE ACEPTABILIDAD DEL RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS DE CRIBA

[120]32. Los métodos de criba son habitualmente de carácter cualitativo o semicuantitativo y tienen como objetivo distinguir las muestras que no contienen residuos por encima de un valor umbral ("negativas") de aquellas que puedan contener residuos que sobrepasen ese valor ("positivas indicadas"). La estrategia de validación, por tanto, se concentra en el establecimiento de una concentración umbral por encima de la cual los resultados son "potencialmente positivos", la determinación de un índice estadísticamente fundamentado para resultados tanto "falsos positivos" como "falsos negativos", la evaluación de interferencias y el establecimiento de las condiciones de uso adecuadas. El concepto de criba brinda a los laboratorios medios efectivos para ampliar su ámbito analítico a analitos con una baja probabilidad de que se encuentren en las muestras. Se deben seguir supervisando los analitos que se dan con mayor frecuencia utilizando métodos multirresiduos (MRM) cuantitativos validados. Al igual que en los métodos cuantitativos, los métodos de criba deben verificarse también en cuanto a selectividad y sensibilidad. En algunas aplicaciones pueden ser útiles equipos de ensayo comerciales, pero en la práctica, las técnicas actuales pocas veces han cumplido económicamente las necesidades de diagnóstico. La selectividad y el ámbito de aplicación analítico suelen mejorar cuando antes de la detección se utiliza cromatografía u otra forma de separación. Otro enfoque es utilizar métodos de criba que involucran detección basada en espectrometría de masas (MS), que es capaz de distinguir unas sustancias químicas de otras.

[121]33. La selectividad de los métodos de criba debe ser adecuada y tiene que poder distinguir la presencia del compuesto seleccionado o grupos de compuestos, de otras sustancias que puede tener el material de muestra. Normalmente la selectividad de los métodos de criba no es tan grande como la de un método cuantitativo. Es frecuente que los métodos de criba se aprovechen de una característica estructural común a un grupo o clase de compuestos y pueden estar fundamentados en inmunoensayos o respuestas espectrofotométricas que pueden

[117]⁶ Estimación de la incertidumbre de los resultados, [CAC/GL 59-2006](#)

no identificar de forma inconfundible un compuesto.

[122]34. La validación de un método de criba basada en un límite de detección de selección (SDL) se puede concentrar en la detectabilidad. Para cada tipo de matriz representativo, una validación mínima debe incluir el análisis de un número recomendado de al menos 5 muestras adicionales al SDL estimado. Las muestras seleccionadas y al menos 5 blancos de matrices de fuentes diferentes (más duplicados de mayor diversidad proporcionan mejor validación), con un mínimo de dos muestras diferentes para cada tipo de matriz, deben ser apropiadas para el alcance deseado del laboratorio. Pueden tomarse datos adicionales de validación de los datos del control de calidad analítica en curso y la verificación del rendimiento del método durante análisis sistemáticos. El SDL del método de criba cualitativo es la concentración más baja en la cual se ha detectado un analito (que no reúna necesariamente los criterios de identificación de MS) en el 95% de las muestras al menos (por ejemplo, se acepta un porcentaje del 5% de los falsos negativos).

[123] CRITERIOS DE ACEPTABILIDAD DEL RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS CUANTITATIVOS

[124]35. La selectividad es de particular importancia en la definición de las características funcionales de los métodos cuantitativos utilizados en los programas de control reglamentario para los residuos de plaguicidas en los alimentos. En una situación ideal, el método debe proporcionar una respuesta señal que esté exenta de interferencias de otros analitos y compuestos de matrices que puedan estar presentes en una muestra o un extracto de la muestra. Los análisis cromatográficos basados en picos que no tienen una buena resolución proporcionan resultados cuantitativos menos fiables. El uso de detectores para elementos específicos o diferentes longitudes de onda de detección o detectores basados en MS diferentes que pueden distinguir mejor un compuesto o estructura particular, junto con la separación cromatográfica, mejora la selectividad de los métodos cuantitativos.

[125]36. El requisito de recuperación de un intervalo de residuos de plaguicidas en una sola extracción aumenta la posibilidad de selectividad comprometida en los MRM en comparación con los métodos de residuos individuales. La utilización de extracción menos selectiva y procedimientos de limpieza puede dar lugar a mayor coextracción de material de la matriz en el extracto final. La naturaleza y cantidades de tal material coextraído pueden variar considerablemente en base a analitos de interés del método de la matriz. Por lo tanto, se debe prestar atención al establecer los criterios para la precisión y veracidad de los MRM con el fin de garantizar que la cuantificación no se vea afectada por interferencias de sustancias químicas.

[126]37. Además de la selectividad de un método, se debe demostrar la capacidad del método para proporcionar un resultado cuantitativo que es fiable (es decir, exactitud, véase la sección F y precisión, véase la sección G). Lo ideal es que la desviación estándar relativa entre la muestra original y las replicaciones sea inferior al 30%.

[127]38. Los criterios de aceptabilidad de un método analítico cuantitativo deben demostrar tanto en la fase inicial de validación como de validación en curso, que es capaz de proporcionar valores promedios de recuperación aceptables en cada fase de adición. Para la validación se necesita un mínimo de 5 duplicados (para comprobar la recuperación y precisión) en el LVL, LOQ seleccionado o límite de información del método, y al menos un nivel más alto adicional, por ejemplo, 2-10x el LVL seleccionado o el LMR. Si un método se utiliza para pruebas de cumplimiento (es decir, si un producto cumple con un LMR establecido), el LMR (o CXL) debe ser uno de los niveles de adición. Cuando la definición de residuos consta de dos o más analitos, entonces el método debe validarse para todos los analitos.

[128]39. La veracidad de un método puede determinarse mediante el análisis de un material de referencia certificado, al comparar los resultados con los obtenidos con otro método para el que los parámetros funcionales han sido rigurosamente establecidos con anterioridad (normalmente, un método de estudio en colaboración) o mediante la determinación de la recuperación de un analito fortificado en un material de muestra testigo conocido. Las recuperaciones medias aceptables a efectos de cumplimiento deben variar entre 70-120% con una RSD \leq 20%. En algunos casos (normalmente con MRM), las recuperaciones fuera de este intervalo pueden ser aceptables, por ejemplo, cuando la recuperación es más baja pero uniforme (p.ej., demostrando buena precisión). Esto es más justificable si la razón del bajo sesgo sistemático está bien establecida por la química (p.ej., distribución de analitos conocida entre las fases en un paso de particionado). No obstante, si es posible, se debe utilizar un método más veraz. Las recuperaciones >120% pueden ser atribuibles a un interferente o sesgo positivo que deben investigarse.

[129]40. Se recomienda el análisis de la matriz dosificada o acumulada para corroborar la validación del método. Para la interpretación de recuperaciones es necesario reconocer que es posible que el analito adicionado a una muestra de ensayo no se comporta de la misma manera que el analito dosificado o acumulado biológicamente (residuo de plaguicida). En muchas situaciones, la cantidad de un residuo dosificado o acumulado que es extraído es menor que la cantidad total de residuos dosificados o acumulados que se encuentra realmente presente. Esto podría ser el resultado de pérdidas que ocurren durante la extracción, la unión intracelular de los residuos, la presencia de conjugados u otros factores

que no son totalmente representados por los experimentos de recuperación utilizando las matrices testigo fortificadas con el analito.

[130]41. A concentraciones relativamente altas se prevé que las recuperaciones analíticas se aproximen a un cien por ciento. A concentraciones menores, particularmente con métodos que incluyan extracción, aislamiento y pasos de concentración, las recuperaciones podrían ser menores que a concentraciones más altas. Con independencia de las recuperaciones promedio que se observen, es deseable la recuperación con baja variabilidad para poder hacer una corrección fiable de la recuperación en el resultado final, cuando sea necesario.

[131]42. En general, cuando la recuperación media se encuentra dentro del 70-120%, los datos de residuos no tienen que ajustarse. Las correcciones de recuperación deben aplicarse siguiendo los criterios establecidos en CAC/GL 37-2001⁷. Es primordial que cuando se documenten todos los datos (a) se indique claramente si se ha aplicado o no una corrección de recuperación y (b) incluir la magnitud de la corrección y el método mediante el cual se obtuvo, si se aplicó una corrección de recuperación. Esto ayudará a realizar la comparabilidad directa de los conjuntos de datos. Las funciones de corrección se fijarán a partir de consideraciones estadísticas adecuadas, serán documentadas, archivadas y estarán disponibles para el cliente.

[133]43. De conformidad con la norma ISO IEC17025⁴, se debe participar en un programa de ensayos de aptitud. Se dispone de muchos y asequibles programas de ensayos de aptitud para los laboratorios de todo el mundo que realizan supervisión de residuos de plaguicidas. También pueden realizarse ensayos entre laboratorios.

[134] CRITERIOS DE ACEPTABILIDAD DEL RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS PARA IDENTIFICACIÓN Y CONFIRMACIÓN DEL ANALITO

[135]44. Por el momento, los errores graves (errores espurios efectuados durante la preparación de la muestra) son la mayor fuente de identificación errónea en los métodos basados en MS. Por esta razón, todas las medidas de aplicación reglamentaria (por encima de un LMR o para las que no tienen LMR en ese producto) requieren la confirmación del resultado a través de reextracción de una porción de ensayo repetida de la muestra original y reanálisis, utilizando preferiblemente diferentes químicas de preparación y/o análisis de muestras.

[136]45. La selectividad es la consideración principal para los métodos de identificación. El método debe ser suficientemente selectivo para proporcionar una identificación unívoca. La MS acoplada a un método de separación cromatográfica es una combinación muy potente para identificar un analito en el extracto de la muestra. Este método proporciona información sobre la estructura del analito que no puede obtenerse solo con cromatografía. Los instrumentos GC-MS y LC-MS (examen completo, modo seleccionado de iones, alta resolución, tándem MS/MS, sistemas híbridos, entre otras técnicas avanzadas) proporcionan muchos parámetros medibles, como tiempos de retención, forma de los picos cromatográficos, intensidades iónicas y abundancias/razones relativas, precisiones en masa, y otros aspectos útiles para ayudar a hacer identificaciones de analitos.

[137] A. Identificación basada en MS

[138]46. No hay ningún criterio de aceptación universal para la identificación. En el Cuadro 1 se dan ejemplos de criterios.

[139]47. Las prácticas actuales en el análisis cualitativo (y cuantitativo) de los residuos de plaguicidas contienen normalmente cromatografía + seguimiento de iones seleccionados (SIM) o MS/técnicas de MS. La MS con espectro completo (examen completo o tiempo de vuelo) es también un instrumento aceptable que utiliza factores de comparación con bibliotecas espectrales y/o abundancias relativas de iones principales dentro del espectro completo. El último caso puede tratarse como razones iónicas en los criterios dados a continuación utilizando al menos 3 iones. En el primer caso, los factores de comparación deben ser ≥ 900 ($\geq 90\%$ de comparación) para fines de identificación normativa, y las bibliotecas espectrales de referencia deben obtenerse de patrones de gran pureza sustraídos de información general en el mismo instrumento utilizando las mismas condiciones que en el análisis de la muestra. Deberán cumplirse los siguientes criterios de identificación:

- a. [140] Los valores de referencia del tiempo de retención del analito deben ser determinados a partir de patrones de calibración de alta concentración analizados al mismo tiempo (dentro del mismo lote) en soluciones a base de disolventes (pueden utilizarse patrones de calibración ajustados a la matriz si se sabe que no hay presencia de interferencias).
- b. [141] Los valores de referencia de la razón iónica se fijarán igual que en el párrafo 47 a. Los distintos iones utilizados para identificación se deben coeluir y tener formas de pico similares. El ion del patrón de calibración con la intensidad promedio más alta se utilizará como el denominador en la

[132]⁷ Directrices armonizadas de la IUPAC para el empleo de la información de recuperación en la medición analítica . Pure & Appl. Chem., 71,1999; 337 – 348. [CAC/GL 37-2001](#)

relación de iones, expresado en % (debido a fluctuaciones de la señal, efectos de la matriz, etc... desviaciones de las razones iónicas hasta el 30% son aceptables).

- c.[142]Las relaciones señal ruido de los picos medidos deben ser superiores a 3 y/o la señal debe exceder el nivel umbral de intensidad comparado con la señal de un patrón de calibración apropiado o control que comprenda el nivel de intensidad.
- d. [143]Las transiciones iónicas elegidas con fines de identificación deben tener sentido químico/estructural (asegúrese de que los iones elegidos no tengan su origen en un degradado, impureza, o confusión con una sustancia química diferente al analito).
- e. [144]Se debe demostrar que todas las muestras de blanco de reactivo y de la matriz medidas deben estar exentas de transferencia, contaminación e interferencias superiores al 20% del LOQ.

[145]48.El tiempo mínimo de retención aceptable para el (los) analito(s) será al menos el doble del tiempo de retención del volumen en vacío de la columna. El tiempo de retención del analito en el extracto deberá corresponder con el del valor de referencia (47a.), dentro del tiempo de retención relativo de $\pm 0,2$ min o 0,2%, tanto para cromatografía de gases como para cromatografía líquida.

[146]49.Los métodos basados en espectrometría de masas de alta resolución se consideran que proporcionan mayor fiabilidad debido a mediciones exactas de la masa/carga del ion que no pueden obtenerse utilizando técnicas de espectrometría de masas de resolución de unidad. Distintos tipos y modelos de detectores de espectrometría de masas proporcionan grados diferentes de selectividad, lo cual guarda relación con la confianza en la identificación. Los ejemplos de criterios de identificación proporcionados en el Cuadro 1 deben considerarse únicamente criterios de referencia para identificación, no criterios absolutos para demostrar la presencia o ausencia de un compuesto.

[147]B. Confirmación

[148]50.Si el análisis inicial no ofrece identificación unívoca o no cumple con los requisitos del análisis cuantitativo, es necesario un análisis de confirmación. Esto puede suponer el reanálisis del extracto o la muestra. En los casos en que se excede el CXL/LMR, es siempre necesario un análisis de confirmación de otra porción analítica. Para combinaciones inusuales de plaguicida/matriz, se recomienda también un análisis de confirmación.

[149]51.Si el método de confirmación inicial no está basado en una técnica de MS, los métodos de confirmación deben incluir identificación del analito basada en MS. Además, los métodos de confirmación deben utilizar modelos independientes fundamentados en distintos mecanismos químicos (como separaciones de GC y LC). En algunas situaciones puede ser conveniente que sea confirmado por laboratorios independientes. En el Cuadro 2 hay un resumen de ejemplos de técnicas analíticas que pueden ser apropiadas para reunir los criterios para métodos analíticos de confirmación.

[150]Cuadro 1 Criterios de identificación de diferentes técnicas de MS

[151]Detector / características de MS	[152]Sistemas típicos (ejemplos)	[153]Adquisición	[154]Requisitos de identificación	
			[158]número mínimo de iones	[159]otros
[160]Resolución de la unidad de masa	[161]cuadrupolar, [162]trampa iónica, tiempo de vuelo (TOF)	[163]examen completo, intervalo m/z limitado, seguimiento de iones seleccionados (SIM)	[164]3 iones	[165]S/N $\geq 3^e$ [166] [167]Los picos de analitos en los cromatogramas de iones extraídos deben coincidir plenamente.
[171]MS/MS	[172]triple cuadrupolar trampa iónica, trampa cuadrupolar Q-TOF, Q-Orbitrap	[173]supervisión de la reacción seleccionada o múltiple, resolución de masa para el aislamiento del ion precursor igual o mejor que resolución de la unidad de masa	[174]2 iones del producto	Razón ionica dentro del
[176]Medición exacta [177]de masa	[178]MS de alta resolución: TOF o Q-TOF	[182]Examen completo, intervalo m/z limitado, SIM fragmentación con o sin	[183]2 iones con [184]precisión de masa	[168] $\pm 30\%$ (relativo) [169]del

	[179]Orbitrap o Q-Orbitrap [180]FT-ICR-MS [181]MS sector	selección del ion precursor, o combinación de ello	[185]≤ 5 ppm ^{a,b,c}	promedio [170]de los patrones de calibración de la misma secuencia
		[189]MS de fase individual combinada y [190]MS/MS con resolución de masa para el aislamiento del ion precursor igual o mejor que la resolución de la unidad de masa	[191]2 iones: [192]1 ion molecular, molécula (desprotonada) o ion aducto con precisión de masa ≤ 5 ppm ^{a,c} [193]más [194]1 ion ^l del producto MS/MS	

[196]^{a)} preferiblemente incluyendo el ion molecular, molécula (des)protonada o ion aducto

[197]^{b)} incluyendo al menos un fragmento de ion

[198]^{c)} < 1 mDa para m/z < 200

[199]^{d)} ≤10 ppm

[200]^{e)} en ausencia de ruido, debe haber una señal en al menos 5 exámenes seguidos

[201]^{f)} si la exactitud de la masa precursora es menor de 5 ppm y la exactitud de la masa ionica del producto es menor de 10 ppm, las tolerancias de la razón ionica son opcionales

[202]Cuadro 2. Ejemplos de métodos de detección apropiados para el análisis de confirmación de sustancias

[203]Método de detección	[204]Criterio
[205]LC o GC y MS	[206]Si se realiza seguimiento de suficiente número de fragmentos ionicos
[207]LC-DAD	[208]Si el espectro UV es característico
[209]LC – fluorescencia	[210]En combinación con otras técnicas
[211]2-D TLC – (espectrofotometría)	[212]En combinación con otras técnicas
[213]GC-ECD, NPD, FPD	[214]Solo si se combina con dos o más técnicas de separación
[215]Derivatización	[216]Si no fue el método de primera elección
[217]LC-immunograma	[218]En combinación con otras técnicas
[219]LC-UV/VIS (longitud de onda individual)	[220]En combinación con otras técnicas

[221]

[222]ANEXO**[223]DEFINICIONES**

[224]Adición de estándar: El método de adición de estándar es un tipo de modelo de análisis cuantitativo que se utiliza a veces en química analítica mediante el cual se añade directamente a las partes alícuotas de extractos finales una cantidad conocida del analito.

[225]Analito: La sustancia química buscada o determinada en una muestra (CAC/GL 72-2009).

[226]Aplicabilidad: Los analitos, matrices y concentraciones para los cuales puede utilizarse satisfactoriamente un método de análisis (CAC/GL 72-2009).

[227]Coeficiente de variación (CV): Denominado con frecuencia como Desviación estándar relativa (RSD). Esto es una medida de precisión en estudios cuantitativos comparando la variabilidad de los conjuntos con distintos medios.

[228]Confirmación: La combinación de dos o más análisis que concuerdan entre sí, al menos uno de los cuales satisface los criterios de identificación.

[229]Controles de calidad analítica: Patrones calibración, muestras testigo, adicionadas, de referencia, muestra de aptitud de los sistemas o ensayos analíticos similares generados en laboratorios designados para verificar si el lote (secuencia) de muestras que se analiza cumple con las características de rendimiento especificadas (objetivos de calidad de los datos).

[230]Desviación estándar relativa (DER): La desviación estándar dividida por el valor absoluto de la media aritmética, expresada porcentualmente. Se refiere a la precisión del método (conocida también como coeficiente de variación CV).

[231]Efecto de la matriz: Una influencia de uno o más componentes no detectados de la muestra sobre la medición de la concentración o masa de analitos.

[232]Enriquecimiento: Adición de analitos para los efectos de determinar la recuperación (se conoce también como adición).

[233]Estándar interno (IS): Una sustancia química añadida a una cantidad conocida a las muestras y/o patrones en un análisis químico, incluyendo las soluciones testigo y estándar de calibración. Esta sustancia puede utilizarse para la calibración representando gráficamente la relación de la señal del analito con respecto a la señal del estándar interno como una función de las concentraciones. Esta relación de las muestras se utiliza después para obtener las concentraciones de analitos. El estándar interno utilizado debe proporcionar una señal que es similar a la señal de analito en la mayoría de los aspectos, pero lo suficientemente diferente para que las dos señales sean distinguibles entre sí.

[234]Falso negativo: Un resultado que indica erróneamente que el analito no se halla presente o que no excede una concentración específica (p.ej., CXL/LMR o nivel de documentación).

[235]Falso positivo: Un resultado que indica erróneamente que el analito se halla presente o que excede una concentración específica (p.ej., CXL/LMR o nivel de documentación).

[236]Identificación: Proceso de determinación inequívoca de la identidad química de un analito o su(s) metabolito(s) en un análisis.

[237]Incertidumbre de la medición: Parámetro asociado con los resultados de una medición, característico de la dispersión de los valores que podrían razonablemente atribuirse a lo que se mide.

[238]Incertidumbre: Un parámetro asociado al resultado de una medición que caracteriza la dispersión de los valores que podrían atribuirse razonablemente a la medición.

[239]Interferencia: Respuesta intrínseca o extrínseca no relacionada a un analito (ruido) debido a factores electrónicos, químicos u otros factores relacionados con la instrumentación, el medio ambiente, el método o la muestra.

[240]Interferente: Una sustancia química u otro factor que provoca una interferencia.

[241]Límite de cuantificación (LOQ): La concentración más baja o masa del analito que ha sido validada con exactitud aceptable mediante la aplicación del método analítico completo. En la práctica es normalmente la concentración de analito en que la señal/ruido promedio es 10. [Véase también el párrafo 26].

[242]Límite de detección en el cribado (LDC): Nivel más bajo de enriquecimiento que se ha demostrado que tiene una certeza a un nivel de confianza del 95%.

[243]Límite/nivel máximo de residuos (LMR/CXL): Concentración máxima de un residuo que está permitida

legalmente o está reconocida como aceptable en un producto alimentario que ha sido establecida por el Codex (CXL) o una autoridad nacional de reglamentación (LMR). El término “tolerancia” utilizado en algunos países es sinónimo en la mayoría de los casos de LMR (expresado normalmente como mg/kg de peso del producto).

[244]**Linealidad:** La capacidad de un método de análisis, dentro de un intervalo determinado, para proporcionar una respuesta instrumental o resultados, directamente proporcional a la cantidad de analito que se determinará en la muestra de laboratorio (CAC/GL 72-2009).

[245]**Matriz testigo:** Material de muestra o porción analítica que contiene una concentración no detectable de los analitos de interés.

[246]**Matriz:** La sustancia o componente que se somete a muestreo en estudios de residuos de plaguicidas.

[247]**Método cuantitativo:** Un método con el que se pueden obtener resultados (determinativos) de la concentración de analitos con veracidad y precisión que reúne los criterios establecidos.

[248]**Método de confirmación:** Un método es capaz de proporcionar información adicional de acuerdo con un resultado anterior. En una situación ideal se analiza una submuestra diferente con un método con un mecanismo químico diferente al del primer análisis, y uno de los métodos se ajusta a los criterios de identificación del analito con un grado aceptable de certidumbre al nivel de interés.

[249]**Método de criba:** Un método que satisface criterios predeterminados para detectar la presencia o ausencia de un analito o clase de analitos a concentraciones iguales o mayores que la concentración mínima de interés.

[250]**Método de residuo único:** Un método que determina un único analito o un pequeño grupo de analitos con propiedades físico-químicas similares.

[251]**Método multiclase:** Método que permite la medición simultánea de dos o más grupos de residuos (o familias).

[252]**Método multiresiduos (MMR):** Un método que puede determinar un gran número de compuestos normalmente de distintas clases químicas.

[253]**Nivel calibrado más bajo (LCL):** La concentración (o masa) más baja que el sistema de determinación está calibrado correctamente, mediante el análisis de los lotes.

[254]**Nivel validado más bajo (LVL):** El menor nivel de adición validado que cumple los criterios de aceptabilidad de rendimiento del método.

[255]**Precisión:** Grado de variabilidad de una medición en torno a una media.

[256]**Preparación de la muestra:** Consiste en la extracción de una porción de ensayo de la muestra, su limpieza y otros pasos en el método que conducen a un extracto final para el análisis.

[257]**Procesado de la muestra:** Procedimiento para producir una porción de ensayo para el análisis que es representativa de la muestra recogida y mantiene la integridad de los analitos. Esto implica el corte, la homogeneización, trituración, mezcla, u otros recursos utilizando técnicas y equipos adecuados en función del tipo de muestra y tamaños de las muestras recogidas y porciones de ensayo.

[258]**Protector de analitos:** Compuestos que interactúan estrechamente para llenar sitios activos en el sistema de cromatografía de gases, reduciendo las interacciones de analitos con esos sitios activos y produciendo menos prolongación de picos o pérdidas, por tanto una respuesta de analitos más elevada.

[259]**Recuperación:** Cantidad medida como un porcentaje de la cantidad de analito(s) (sustancia activa y los metabolitos pertinentes), originalmente añadida a una muestra de la matriz correspondiente, que no contiene ningún nivel detectable del analito o contiene un nivel detectable conocido. Los experimentos de recuperación proporcionan información tanto sobre la precisión como de la veracidad, y por tanto de la exactitud del método.

[260]**Repetibilidad:** Precisión expresada normalmente como RSD, obtenida a través del mismo procedimiento de medición o procedimiento de ensayo; el mismo operador; el mismo equipo de medición o ensayo utilizado en las mismas condiciones; la misma ubicación y repetición durante un breve período de tiempo (CAC/GL 72-2009).

[261]**Reproducibilidad:** Precisión (normalmente expresada como RSD) de las condiciones de observación en las que se obtienen resultados independientes de ensayos o mediciones con el mismo método de objetos idénticos de medición o ensayo realizados en instalaciones de ensayo o medición diferentes, con operadores distintos que emplean equipos diferentes (CAC/GL 72-2009).

[262]**Residuo no añadido:** Residuo que se produce en un producto que se debe al uso específico de un plaguicida, al consumo por un animal o a la contaminación medioambiental en el campo, en contraposición a los residuos presentes debido al enriquecimiento de muestras en el laboratorio.

[263]**Robustez:** Una medida de la capacidad de un procedimiento analítico de no ser afectado por variaciones pequeñas pero deliberadas de los parámetros del método; proporciona una indicación de la fiabilidad del procedimiento en un uso normal (CAC/GL 72-2009).

[264]**Selectividad:** La medida en que un método puede determinar analitos específicos en mezclas o matrices sin interferencias de otros componentes de comportamiento similar (CAC/GL 72-2009).

[265]**Sensibilidad:** Cociente entre el cambio en la indicación de un sistema de medición y el cambio correspondiente en el valor de la cantidad objeto de la medición (CAC/GL 72-2009).

[266]**Soluciones estándar ajustadas a la matriz:** Soluciones estándar preparadas en extractos finales de testigos de la matriz similares a las de la muestra a analizar que están destinadas a compensar los efectos de la matriz y posibles interferencias durante el análisis.

[267]**Veracidad:** La proximidad en la concordancia entre el promedio de un número infinito del valor de cantidad medido replicado y un valor de cantidad de referencia (CAC/GL 72-2009).