

# comisión del codex alimentarius S



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES  
UNIDAS PARA LA AGRICULTURA  
Y LA ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN  
MUNDIAL  
DE LA SALUD



OFICINA CONJUNTA: Viale delle Terme di Caracalla 00153 ROMA Tel: 39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

**Tema 7(a) del programa**

**CX/PR 09/41/5-Add.2  
abril de 2009**

## **PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS**

### **COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS**

**41ª reunión**

**Beijing (China), 20-25 de abril de 2009**

### **ANTEPROYECTO DE REVISIÓN DE LAS DIRECTRICES PARA ESTIMAR LA INCERTIDUMBRE DE LOS RESULTADOS PARA LA DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS (CAC/GL 59-2006)**

Preparado por la OIEA

Este documento se distribuye en el Trámite 3 del procedimiento. Se invita a los Gobiernos y organizaciones internacionales interesadas a que preparen sus observaciones y estén listas para su consideración en la próxima 41ª reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas.

## **PARTE 1 – INFORMACIÓN GENERAL Y JUSTIFICACIÓN**

### **INTRODUCCIÓN**

1. La determinación de residuos a nivel de vestigios (0,001 - 10 mg/kg) depende de una gran variabilidad analítica. Para tener una buena estimación de la calidad de los resultados se utiliza la expresión incertidumbre de la medición (IM). Debido al amplio campo de aplicación de los analitos y productos en este ámbito, la validación, y en consecuencia la estimación de la IM, pueden ser extremadamente laboriosas. Sin embargo, para minimizar los conflictos debido a que los límites normativos se exceden de manera cuestionable es esencial estimar e informar de la IM para demostrar los límites y la equivalencia de los resultados analíticos generados en lugares diferentes. Cuando los resultados comparados se obtienen mediante métodos analíticos influidos por sesgos muy diferentes esta diferencia debería examinarse comparando las evaluaciones realizadas (p.ej., a través de una estimación adecuada de la IM). Además, la estimación de la IM es un requisito previo esencial para la acreditación y es imprescindible para los laboratorios.

2. Los recursos financieros, humanos y de tiempo de las instituciones, necesarios para realizar un cálculo minucioso de la IM como se expone en numerosos documentos de referencia al respecto, suelen ser limitados. Por tanto, y en interés de racionalizar el trabajo de laboratorio, estimar valores individuales para innumerables combinaciones<sup>1</sup> de producto/plaguicida es impracticable, sobre todo si se utiliza el enfoque más riguroso *bottom-up*. En ALINORM 07/30/24, párrs. 156-160 se propuso elaborar un documento de referencia simplificado para estimar la IM, basado, p.ej., en resultados de ensayos de aptitud (EA), la validación del método y datos de control de la calidad.

<sup>1</sup> En todo el mundo se conocen más de 1 000 plaguicidas; más de 220 plaguicidas tienen un número de referencia del Codex

3. En la 39ª reunión del CCPR se convino que se prepararía un documento de debate que sería la base para un documento de referencia para plantearlo en la 40ª reunión del CCPR. El Comité decidió iniciar nuevo trabajo al respecto. De acuerdo con ello, la AIEA preparó un proyecto de documento revisado que sirviera de apoyo a esa iniciativa, teniendo en cuenta las contribuciones de las respuestas a CX/PR 09/41/5 para revisar CAC/GL 54-2004 en la 41ª reunión del CCPR.

4. Una revisión del documento de referencia sobre la IM utilizando este documento de debate y la propuesta de una ampliación de CAC/GL 54-2004 tiene en cuenta las aportaciones respectivas del GTe. El objetivo de la información deberían ser referencias claras, incluido un suplemento práctico basado en conceptos empíricos *top-down* teniendo en cuenta los resultados de los programas de ensayos de aptitud (EA). La evaluación de la IM basada en el enfoque de Horwitz se considera menos apropiada.

5. La intención de la revisión del documento de referencia es que sirva de apoyo para la adopción práctica del concepto de IM en los laboratorios de alimentos que se dedican a realizar análisis de residuos de plaguicidas. Los objetivos esenciales son:

- (a) adaptar la estimación de la IM teniendo en cuenta la complejidad del análisis de residuos de plaguicidas (es decir varias fases de trabajo que comprenden calibración de instrumentos, cambios químicos de los analitos objetivo, recursos de laboratorio limitados, gran número de combinaciones de productos y plaguicidas);
- (b) elaborar referencias de orientación práctica y clara (p.ej., basadas en los conceptos empíricos *top-down*);
- (c) permitir una estimación simplificada de la IM para facilitar el cumplimiento con la Norma ISO 17025. La incertidumbre relacionada con la toma de muestras no depende de estas referencias.

## INFORMACIÓN GENERAL

6. La necesidad de controlar los procedimientos analíticos y, por consiguiente, la necesidad de expresiones cuantitativas de la IM es de reconocimiento general. La parte técnica de la norma ISO 17025 exige que los laboratorios<sup>2</sup> utilicen la estimación de la IM como parámetro esencial.

7. Algunos documentos de referencia describen distintos enfoques para estimar la IM. Con respecto al análisis de residuos de plaguicidas, en especial los cálculos *bottom-up* se perciben como demasiado complejos y extremadamente laboriosos. Ello puede deberse en parte a que en principio el concepto de IM fue desarrollado para realizar mediciones físicas, donde los factores de influencia y parámetros analíticos son limitados y bastante simples de definir y calcular. El concepto no puede transponerse fácilmente a complicados procedimientos multifactoriales de análisis de residuos de sustancias químicas.

8. Los métodos para residuos de plaguicidas comprenden varios procesos independientes: (a) preparación, procesamiento y almacenamiento de la muestra, (b) extracción de analito(s), (c) limpieza, (d) cuantificación de analito(s). Cada subproceso puede comprender varios pasos, incluida la división, pesado, transporte a la pipeta, calibrado de la muestra, etc. Cada paso del proceso y/o de trabajo influirá en los valores de la IM, que posiblemente será diferente de analito a analito, de producto a producto y dependerá, en su mayoría, de la concentración.

9. Por consiguiente, el concepto de incertidumbre no se comprende todavía por completo y su adopción es limitada. Faltan todavía procedimientos de aplicación habitual adaptados al objetivo particular del análisis de residuos de plaguicidas en los alimentos, con su diversidad de factores que tienen influencia. Por tanto, unas directrices específicas aplicables al análisis de residuos de plaguicidas de los alimentos podrían ser de utilidad para simplificar el concepto de incertidumbre y que su aceptación sea más amplia.

10. Teniendo en cuenta directrices y publicaciones pertinentes, especialmente en cuanto a enfoques *top-down* de la IM, este documento intenta exponer vías específicas aplicables a los residuos de plaguicidas en los alimentos, incluyendo ejemplos prácticos.

## CONCEPTOS DE LA IM PARA EL ANÁLISIS DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS

---

<sup>2</sup> Véase la norma ISO/IEC 17025, párr. 5.10.3.1: Además ... los informes de ensayos ... comprenderán lo siguiente: "c) cuando proceda, una declaración sobre la **incertidumbre estimada** de la medición; en los informes de ensayos se necesita información sobre la incertidumbre cuando es pertinente para la validez de la aplicación de los resultados de ensayos, cuando las instrucciones del cliente así lo exijan o cuando la incertidumbre afecte al cumplimiento con un límite de especificación."

11. El CCMAS debatió las dificultades relacionadas con la IM en 2007 (véase ALINORM 07/30/23, párrs. 6 a 10). Si bien el análisis de residuos de plaguicidas en su complejidad no era de especial preocupación, el asunto se percibe de forma similar en CX/MAS 07/28/2-Add.2. El documento de referencia sobre la IM resume la situación y reúne varios desarrollos en la materia. En las partes de la A a la L se resumen y debaten los principales enfoques pertinentes que se exponen en distintas publicaciones. No obstante, no existen orientaciones específicas para procedimientos analíticos en particular con respecto al proceso que podría aplicarse a un objetivo.

12. La norma ISO/TS 21748:2004<sup>3</sup> proporciona conceptos matemáticos adicionales para estimar en especial zonas de aceptación y rechazo en torno a los valores analíticos; también se debaten claros enfoques *top-down*. Una importante declaración pertinente en este contexto es que la reproducibilidad de la desviación estándar obtenida a partir de estudios en colaboración se considera una base válida para evaluar la IM. Si pueden utilizarse datos de exactitud (o veracidad), p.ej., con respecto a un valor de referencia establecido basado en material de referencia (certificado), entonces la incertidumbre asociada con el sesgo estimado debería incluirse en la acumulación de la IM. La evaluación de la incertidumbre de acuerdo con la norma ISO/TS 21748 comprende los siguientes elementos:

- (a) Estimar la posibilidad de repetición, la reproducibilidad y el sesgo a partir del estudio en colaboración.
- (b) El sesgo y la precisión del laboratorio en lo esperado en base a estudios en colaboración.
- (c) El sesgo y la precisión del laboratorio bajo control y efectos combinados convenientemente para formar una estimación combinada de la incertidumbre.

La mayoría de los ensayos entre laboratorios realizados en este ámbito no puede permitir la estimación de la incertidumbre a través de este enfoque porque los participantes utilizan métodos analíticos diferentes y el valor de referencia es la mediana consensuada.

13. En la directriz EA-4/16<sup>4</sup> se reconoce que “por lo general no se puede esperar de los laboratorios que pongan en marcha una investigación científica para calcular las incertidumbres asociadas a sus mediciones y ensayos”. La directriz describe, entre otras cosas, el uso de datos de validación y el rendimiento del método para evaluar la incertidumbre. Los datos acumulados durante la validación y verificación de los métodos de ensayo, estudios entre laboratorios según la norma ISO 5725, datos de control de calidad acumulados y programas de ensayos de aptitud caracterizan normalmente el rendimiento del método de ensayo.

14. Las directrices SANCO<sup>5</sup> respaldan esta línea de acción para evaluar la IM asociada con los resultados de los ensayos de aptitud. El Informe Técnico de Eurolab<sup>6</sup> y el Informe de NORDTEST<sup>7</sup> TR 537 exponen más en profundidad, entre otras cosas, el uso de la validación del método y los datos de ensayos de aptitud (EA) para estimar la IM.

## ENFOQUES ALTERNATIVOS A LA IM

15. Las directrices actuales no proporcionan un concepto completo y de fácil aplicación de la IM desde el punto de vista de la aplicación práctica a análisis de residuos de plaguicidas en los alimentos. En las operaciones rutinarias del laboratorio no es práctico calcular acumulaciones de incertidumbre para miles de combinaciones pertinentes de plaguicida/cultivo y decenas de métodos analíticos utilizados en el análisis de residuos de plaguicidas.

---

<sup>3</sup> Especificación técnica de la norma ISO/TS 21748:2004: Directrices para el uso de las estimaciones de la posibilidad de repetición, reproducción y veracidad en la estimación de la incertidumbre de la medición, primera edición 2004-03-15

<sup>4</sup> Directrices de EA-4/16 sobre la expresión de la incertidumbre en los ensayos cuantitativos, diciembre de 2003 rev00

<sup>5</sup> Documento N° SANCO/2007/3131 – MÉTODO DE VALIDACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD PARA EL ANÁLISIS DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS EN LOS ALIMENTOS Y PIENSOS ([www.crl-pesticides.eu](http://www.crl-pesticides.eu))

<sup>6</sup> Informe Técnico de Eurolab N.º 1/2007, marzo de 2007, Medición de la incertidumbre revisada: Enfoques alternativos para la evaluación de la incertidumbre ([www.eurolab.org](http://www.eurolab.org))

<sup>7</sup> Informe TR 537 NORDTEST, HANDBOOK FOR CALCULATION OF MEASUREMENT UNCERTAINTY IN ENVIRONMENTAL LABORATORIES, 2ª EDICIÓN

16. Enfoques empíricos propuestos muestran también alternativas para el análisis de residuos de plaguicidas en los alimentos. A través de los conceptos *top down* de la IM se podrían poner a disposición directrices claras de aplicación a la determinación de residuos de plaguicidas en los alimentos. En los laboratorios de control de alimentos se pueden utilizar datos de validación, repetibilidad, reproducibilidad, resultados de programas de EA para efectuar una estimación simplificada de la IM.

17. En base a una serie de programas de EA, las directrices ACQ de la CE indican que los valores reales y valores meta de acuerdo con diferentes criterios de rendimiento y calidad estaban en su mayoría dentro del mismo orden de magnitud. Por ejemplo, los valores derivados del Ajuste a las Metas (FFP), la ecuación de Horwitz (véase el anexo) y la desviación estándar calculada a través de los programas de EA de la CE, tras rechazar los valores extremos ( $Q_n$ ), expresados en (%), fueron muy similares. De acuerdo con ello, la evaluación de los programas recientes de EA de la CE demuestra que en estas circunstancias una variabilidad del 25% en FFP se puede aceptar como una buena representación del rendimiento. En consecuencia, aceptando la variabilidad del 25% como una desviación estándar se obtendría una suposición generalizada de  $\pm 50\%$  de la IM. Los laboratorios deben probar que este valor de la incertidumbre es adecuado para describir el rendimiento de su método analítico, por ejemplo a través de participaciones satisfactorias en ensayos de aptitud (véase el párr. 21). La extrapolación del buen rendimiento para el análisis de una combinación de un analito/matriz en un campo de aplicación del análisis más amplio debería estar basada en el conocimiento de la equivalencia del rendimiento del método dentro del campo de aplicación del análisis examinado. Cuando los ensayos de aptitud implican informar de valores promedios de mediciones repetidas recopiladas en el laboratorio participante, la incertidumbre relativa expandida del 50% ( $2 \times 25\%$ ; 25 % es la RSD de referencia para algunos EA) subestima la incertidumbre asociada con las mediciones individuales.

18. Aceptando esa aproximación tan generalizada para los métodos de análisis de residuos múltiples de plaguicidas, un enfoque *top-down* generalizado podría dar lugar a valores de la IM mayores que los derivados para cada combinación individual de plaguicida/producto por cálculos sistemáticos *bottom-up*. Sin embargo, la aplicación de la IM genérica es mucho más práctica y fácil de obtener. Valores generalizados, como  $\pm 50\%$  de la IM, podrían aumentar, por lo general, los márgenes de seguridad en torno a los LMR. Esto influiría especialmente al aproximarse a LMR/valores iniciales. Por otra parte, para los laboratorios supondría una importante racionalización en cuanto a tiempo, recursos y carga de trabajo que de lo contrario debe dedicarse a una evaluación sistemática *bottom-up* de la IM.

### ESTIMACIÓN DE LA IM EN BASE A LAS FÓRMULAS DE HORWITZ

19. Al igual que el enfoque basado en EA, la IM se puede estimar utilizando las fórmulas empíricas de Horwitz. Estas expresiones generalizadas se basan en innumerables datos empíricos de comparación entre laboratorios. Este enfoque tiene en cuenta que los valores esperados de la IM dependen del nivel de residuos, es decir, a mayor concentración de residuos, menor la IM relativa anticipada. El enfoque de Horwitz se expresa en la siguiente ecuación (existen aproximaciones equivalentes):

$$RSD_R = 2^{1-0.5 \log c} = 2 * c^{-0.1505}$$

con:

$$\begin{aligned} RSD_R &= \text{desviación estándar relativa esperada entre laboratorios (\%)} \\ c &= \text{concentración del analito (expresada como kg/kg,} \\ &\text{es decir, 0,01 mg/kg = 0,00000001 kg/kg)} \end{aligned}$$

De acuerdo con ello, colocando cifras reales en las fórmulas anteriores se obtienen valores  $RSD_R$  que dependen de la concentración, es decir:

$$\begin{aligned} 0,01 \text{ mg/kg} &\Rightarrow 32,0 \% \\ 0,1 \text{ mg/kg} &\Rightarrow 22,6 \% \\ 1 \text{ mg/kg} &\Rightarrow 16,0 \% \end{aligned}$$

20. Los valores  $RSD_R$  que dependen de los niveles respectivos de concentración, pueden transformarse en IM mediante la multiplicación por un factor de cobertura apropiado, normalmente  $k = 2$ . Las ventajas de este concepto<sup>8</sup> incluyen la incorporación del sesgo del laboratorio porque la variabilidad en el laboratorio es también aleatoria. Se han incluido desviaciones generadas por laboratorios diferentes. Se comprobó que la ecuación de Horwitz es aplicable ampliamente a todas las concentraciones, métodos y analitos.

21. Desventajas asociadas al enfoque son que se necesitan suficientes datos apropiados como base para estimar una relación válida entre la concentración y la incertidumbre puesto que los datos de Horwitz provienen de una gran diversidad de ensayos de colaboración con concentraciones entre 0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 60%, que comprenden un gran número de otros compuestos distintos a los plaguicidas. Se utilizaron métodos prescritos, y no se incluyeron datos de EA. Las estimaciones resultantes de la incertidumbre de acuerdo con ello se basan en la distribución de las desviaciones estándar entre laboratorios.

### VALORES DE LA IM EN EL ANÁLISIS DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS BASADOS EN DATOS EMPÍRICOS

22. Para verificar los valores de recuperación y las desviaciones estándar asociadas que caracterizan al uso de métodos analíticos se pueden utilizar los datos derivados de la validación sistemática del método. Una directriz práctica paso a paso debería incorporar ejemplos representativos de métodos analíticos utilizados habitualmente.

23. En sentido práctico, un documento de referencia podría contener datos empíricos y resultados de programas de EA. En particular, se podría utilizar la información y los datos siguientes:

- Las RSD dependientes de la concentración según Horwitz para estimar la IM, p.ej., para matrices grasas, mientras que las RSD aproximadas del 25% podrían ser aplicables para matrices no grasas sobre toda la variedad del nivel de vestigios pertinente según los datos existentes derivados de programas de EA realizados en la Unión Europea. No obstante, los laboratorios deben probar su aptitud para comunicar la medición con este valor de incertidumbre.
- Datos de la validación del método, incluyendo recuperación, repetibilidad y precisión intermedia.
- Datos de garantía de calidad como tablas de control derivadas de la aplicación rutinaria de métodos.
- Resultados de la participación en programas de EA.

Nota: Existe una relación entre los siguientes valores de precisión:

$s_{ip}$  – desviación estándar en la precisión intermedia;

$s_{bl}$  – desviación estándar en la precisión entre laboratorios;

$s_R$  – desviación estándar de la reproducibilidad.

$$S_R = \sqrt{S_{ip}^2 + S_{bl}^2}$$

Cuando cada laboratorio comunica el promedio de  $n$  mediciones reproducidas obtenidas en el laboratorio en condiciones de precisión intermedia (p.ej. días diferentes), la reproducibilidad del método se reduce de  $s_R$  a  $s_{R;n}$ :

$$S_{R;n} = \sqrt{\frac{S_{ip}^2}{n} + S_{bl}^2}$$

Ejemplo de aplicación:

Teniendo en cuenta la reproducibilidad,  $S_{R;2}$ , de un método analítico estimado en un ensayo entre laboratorios en que cada participante comunica el promedio de dos replicaciones obtenidas en un laboratorio en condiciones de precisión intermedia, igual a 0,2325  $\text{mg}/\text{kg}$  (concentración promedio de 0,93  $\text{mg}/\text{kg}$  y RSD del 25 %):

<sup>8</sup> L. Alder et al.: Estimation of Measurement Uncertainty in Pesticide Residue Analysis. JAOAC International. Vol. 84, No 5, 2001, 1569-1577.

$$S_{R;2} = 0.2325 = \sqrt{\frac{S_{ip}^2}{2} + S_{bl}^2}$$

Si la desviación estándar en la precisión intermedia relativa es del 17% (es decir de 0,1581 mg/kg), entonces:

$$S_{R;2} = 0.2325 = \sqrt{\frac{0.1581^2}{2} + S_{bl}^2}$$

Por tanto:

$$S_{bl} = \sqrt{0.2325^2 - \frac{0.1581^2}{2}} = 0.2038 \text{ mg / kg}$$

Por tanto, la reproducibilidad,  $s_R$ , asociada con mediciones individuales es:

$$S_R = \sqrt{S_{ip}^2 + S_{bl}^2} = \sqrt{0.17^2 + 0.2038^2} = 0.2654 \text{ mg / kg}$$

Por consiguiente, debería comunicarse una incertidumbre relativa expandida asociada con las mediciones individuales del 57 %.

24. Los laboratorios individuales solamente deberían utilizar la implementación de un enfoque simplificado de  $\pm 50\%$  de la IM basado en EA si pueden demostrarse los siguientes criterios analíticos de rendimiento y calidad:

- La desviación estándar (DS) en un solo laboratorio es menor que la desviación estándar (DS) entre laboratorios.
- Participación con éxito en programas de EA (calificación  $z \leq |2|$  para el 95%, calificación  $z \leq |3|$  para no más del 5% de los valores).
- Método pequeño y/o sesgo del laboratorio para ensayos de recuperación.
- Verificación del rendimiento analítico analizando con regularidad el material de referencia apropiado, si está disponible.

## RECOMENDACIÓN / PROPUESTA

25. Dado que en la CE y en otros lugares es una práctica creciente, la estimación empírica *top-down* de  $\pm 50\%$  de la IM podría complementar un riguroso modelo de cálculo matemático *bottom-up* si se cumplen los respectivos criterios empíricos de calidad. Alternativamente podría aplicarse también el enfoque de la fórmula de Horwitz para estimar la IM dependiente de la concentración basada en la evaluación de los resultados de ensayos de colaboración entre laboratorios. No obstante, el laboratorio debe probar la aplicabilidad de este valor de la incertidumbre a sus mediciones.

26. Se ha propuesto desarrollar más unas directrices específicas para aplicar conceptos empíricos de la IM aplicables en particular en el análisis de residuos de plaguicidas en los alimentos.

**Nota:** a los laboratorios que les desagraden estos enfoques empíricos o si no se estiman de aplicación pueden desear aplicar el cálculo *bottom-up* paso por paso a fin de generar estimaciones individuales específicas distintivas de la incertidumbre tal como se ofrecen en otro lugar<sup>9</sup>, incluidas directrices sobre el tratamiento de los niveles de concentración que puedan ser conflictivos con los valores de base<sup>10</sup>.

<sup>9</sup> esencialmente: EURACHEM/CITAC Guide CG 4, Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, Segunda edición, QUAM 2000.1

<sup>10</sup> EURACHEM/CITAC Guide, Use of uncertainty information in compliance assessment, Primera edición 2007

## PARTE 2 – AMPLIACIÓN PROPUESTA DE CAC-GL 59-2006:

### ESTIMACIÓN PRÁCTICA Y SIMPLIFICADA DE LA IM BASADA EN ENFOQUES *TOP-DOWN*

#### Principios, fórmulas y estadísticas subyacentes para la estimación de la IM en base a EA

La desviación estándar de la reproducibilidad en un sólo laboratorio se combina con estimaciones del método y el sesgo del laboratorio utilizando datos de EA:

$$U' = k * u' = \sqrt{u'(R_w)^2 + u'(bias)^2}$$

donde:

$$u'(bias) = \sqrt{RMS'_{bias}{}^2 + u'(C_{ref})^2}$$

y:

$$RMS'_{bias} = \sqrt{\frac{\sum (bias'_i)^2}{m}}$$

y:

$$u'(C_{ref}) = \frac{\sum_i \frac{S'_{Ri}}{\sqrt{n_i}}}{m}$$

con:

U'	=	incertidumbre relativa expandida
K	=	factor de cobertura
u'	=	incertidumbre estándar relativa combinada
u'(R <sub>w</sub> )	=	incertidumbre estándar relativa en precisión intermedia
u'(bias)	=	componente de incertidumbre estándar relativa a partir del sesgo del método y laboratorio, basados en datos de EA
RMS' <sub>bias</sub>	=	raíz cuadrada del promedio de los valores del sesgo relativo
bias' <sub>i</sub>	=	sesgo relativo de EA i [resultado <sub>i</sub> obtenido – valor <sub>i</sub> asignado)/valor <sub>i</sub> asignado]
u'(C <sub>ref</sub> )	=	incertidumbre estándar relativa de la media de los valores asignados
S' <sub>Ri</sub>	=	desviación estándar relativa de EA i entre laboratorios
n <sub>i</sub>	=	número de participantes en EA i
M	=	número total de programas de EA

#### Aplicación práctica

(1) Requisitos previos para utilizar una incertidumbre relativa expandida del 50 %:

- El laboratorio ha demostrado su capacidad técnica para generar resultados fidedignos al nivel de calidad requerido, es decir, mediante:
  - buenos datos de validación para el método analítico respectivo;
  - datos de control de calidad aceptables, por ejemplo, tablas de control para los métodos y compuestos respectivos;
  - participación con éxito en programas de EA que cumplan los criterios de calidad de EA de acuerdo con el Protocolo Armonizado<sup>11</sup>, Guía ISO 43-1 etc.;
  - el laboratorio ha sido clasificado como de buen rendimiento (p.ej., Categoría A, Suficiente variedad a 90%, p.ej., de acuerdo con la evaluación de EA aplicables en la CE);
  - Evidencia de la equivalencia del rendimiento del método analítico para cada combinación de analito/producto a partir del campo de aplicación del análisis.

<sup>11</sup> M Thompson, S L R Ellison, R Wood; The International Harmonized Protocol for the proficiency testing of analytical chemistry laboratories (IUPAC Technical Report); Pure Appl. Chem. 78(1) 145-196 (2006)

- (2) Evaluación de la incertidumbre utilizando datos de evaluación de laboratorios:
- identificación de las fuentes principales de incertidumbre (pesado, calibración, pureza, temperatura, cristalería volumétrica, ...);
  - evaluación del orden de magnitud de la incertidumbre en las operaciones básicas de laboratorio en relación con la incertidumbre general del procedimiento;
  - resultado esperado:
    - la incertidumbre de las operaciones básicas de laboratorio es casi insignificante;
    - la variabilidad aleatoria *run-to-run* como la fuente principal de IM.
  - Estimación del sesgo general y recuperaciones de experimentos internos de validación (fortalecimiento, clavadura, materiales de referencia, ...):
    - el promedio de la desviación estándar relativa resultante tomado como incertidumbre relativa está asociado con la variación aleatoria;
    - recuperación promedio de analitos entre 70% y 120 %.
- (3) Comparación con resultados de EA:
- series de rondas de EA con concentraciones y matrices que varían ligeramente;
  - la desviación estándar relativa de los datos válidos es comparable con la desviación estándar relativa esperada (comparando resultados de EA con datos reales de laboratorio).
- (4) Verificación de las estimaciones de la incertidumbre:
- comprobaciones utilizando la precisión observada en el laboratorio;
  - comprobaciones utilizando materiales de referencia certificados o materiales de ensayo apropiados;
  - comprobaciones utilizando métodos de referencia;
  - comprobaciones basadas en los resultados de EA (incluyendo datos externos de garantía de calidad o auditorías de mediciones);
  - comprobaciones basadas en la comparación de los resultados con otros laboratorios,
  - comparación con otras estimaciones de la incertidumbre basadas en enfoques diferentes o datos diferentes (de algunos enfoques se espera que produzcan estimaciones diferentes importantes de la IM).
- (5) Conclusión:
- los datos de EA pueden ser de gran apoyo para la estimación del laboratorio de la IM basada en datos de validación;
  - los datos de EA pueden ser la base para estimar la IM, utilizando la dispersión de las diferencias relativas.

### Evaluación de estimaciones de la incertidumbre en comparación con resultados de EA

Al comprobar la calidad de las estimaciones de la incertidumbre se puede aplicar la fórmula de calificación zeta ( $\zeta$ ) establecida en el Informe<sup>6</sup> de Eurolab:

$$\zeta = \frac{x - x_a}{\sqrt{u(x)^2 + u(x_a)^2}}$$

con

- x = resultado del laboratorio
- $x_a$  = valor asignado
- $u(x)$  = incertidumbre estándar de los resultados del laboratorio
- $u(x_a)$  = incertidumbre estándar de los valores asignados



Las incertidumbres se consideran correctas si  $|\zeta|$  oscila entre 0 y 2; infraestimadas si  $|\zeta|$  es superior a 2 con asiduidad. De forma equivalente a la calificación zeta, el número  $E_n$  puede calcularse sustituyendo las incertidumbres expandidas  $U(x)$  y  $U(x_a)$  por  $u(x)$  y  $u(x_a)$  en la fórmula anterior si ambos factores de cobertura son 2.

### Limitaciones

Por lo general, los ensayos de aptitud no se realizan con la suficiente frecuencia como para ofrecer buenas estimaciones del rendimiento de la puesta en práctica de un método de ensayo por un laboratorio individual. Si bien, en un caso especial en que:

- los tipos de los elementos de ensayo en el programa son apropiados para los tipos ensayados con carácter habitual,
- los valores asignados en cada ocasión son trazables con respecto a valores de referencia apropiados, y,
- la incertidumbre asociada al valor asignado es pequeña si se compara con la variedad observada de resultados,

la dispersión de las diferencias entre los valores comunicados y los valores asignados obtenidos en repetidas ocasiones proporciona una base para llevar a cabo una evaluación de la incertidumbre (véanse las referencias de Eurolab y NORDTEST).

Por consiguiente, un enfoque *top-down* basado en EA es aplicable cuando los datos de EA lo respalden. Con referencia a los programas de EA de la CE este enfoque podría ser diferente para varias matrices y combinaciones de plaguicida/matriz.

Ciertas combinaciones de matriz/plaguicida requerirían una evaluación aparte de la IM siguiendo las directrices y enfoques indicados en otro lugar.

### Resumen

Con las suposiciones y requisitos previos expuestos para realizar y evaluar programas de EA y la clasificación del rendimiento del laboratorio, basados en enfoques *top-down*, una estimación de  $\pm 50\%$  de la IM como valor generalizado podría proporcionar un enfoque aceptable y práctico del análisis de residuos de plaguicidas en alimentos para la realidad diaria del laboratorio.

**ANEXO: APLICACIÓN PRÁCTICA DEL ENFOQUE *BOTTOM-UP* EN LA ESTIMACIÓN DE LA IM UTILIZANDO DATOS DE EA Y VALIDACIÓN INTERNA, Y DATOS DE GARANTÍA DE CALIDAD**

### Requisitos

Validación del método y procedimientos de control de la calidad para el análisis de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos. Párr. 64: Aceptabilidad del rendimiento analítico para el análisis rutinario.

- El resultado de recuperación individual debería ser del margen de la recuperación media de  $\pm 2 \times \% \text{RSD}$ .
- Adición de una muestra adicionada a cada lote de análisis.
- Los resultados pueden utilizarse para tablas del control de calidad.

### Control de calidad a largo plazo

Muestras apropiadas para el control de calidad a largo plazo son:

- Materiales de referencia certificados.
- Materiales restantes de ensayos de aptitud.
- Otros materiales con concentraciones apropiadas (y estables) de plaguicidas.
- Muestras adicionadas.
- Las matrices y analitos tienen que ser estables.

### Ejemplo

En un programa evolutivo, cada técnico analiza una muestra QC dos veces al año. Estas muestras se tratan como muestras rutinarias

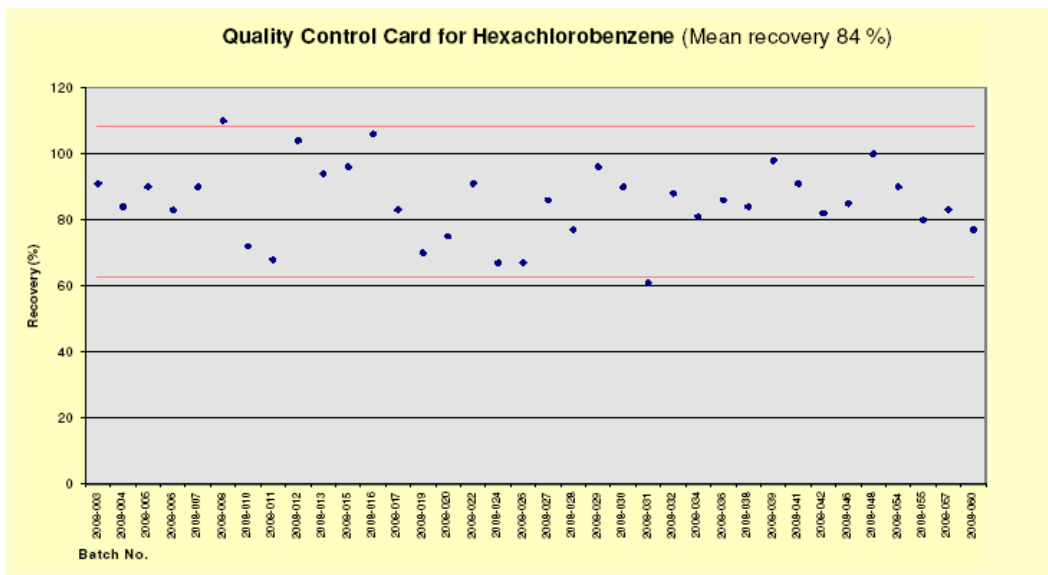
### Evaluación de los resultados de EA por suma de clasificaciones z probadas

La suma de clasificaciones z probadas (SWZ) se utiliza en la evaluación de EA como una evaluación general del laboratorio. SWZ puede utilizarse también para evaluar todos los resultados de EA de un laboratorio durante un largo período de tiempo.

Cada analito se analiza del modo siguiente:

- Clasificaciones z aceptables: la suma de todas las clasificaciones z entre 0 y 2, multiplicada por 1.
- Clasificaciones z cuestionables: la suma de todas las clasificaciones z mayores de 2 pero menores o iguales a 3, multiplicadas por 3.
- Clasificaciones z inaceptables: la suma de todas sus clasificaciones z mayores de tres, multiplicadas por 5.

La suma total de estos tres grupos se divide después por el número de resultados (n) para cada analito.



**Gráfico:** Ejemplo de una tabla de control de valores medios de recuperación