

COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



Organización
Mundial de la Salud

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Roma, Italia - Tel: (+39) 06 57051 - Fax: (+39) 06 5705 4593 - E-mail: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

Tema 9 del programa

CX/PR 14/46/10
Marzo de 2014

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS

46.^a reunión

Nanjing (República Popular China), 5 – 10 de mayo de 2014

ANTEPROYECTO DE DIRECTRICES SOBRE CRITERIOS DE RENDIMIENTO PARA MÉTODOS DE ANÁLISIS
PARA LA DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS

(Preparado por el Grupo de trabajo por medios electrónicos dirigido por los Estados Unidos de América)

(EN EL TRÁMITE 4)

Se invita a los miembros y observadores del Codex que deseen presentar observaciones en el **Trámite 3** sobre este documento (**véase el Apéndice I**), incluyendo posibles consecuencias para sus intereses económicos, a que las presenten de conformidad con el *Procedimiento uniforme para la elaboración de normas y textos afines del Codex* (Manual de Procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius) antes del **20 de abril de 2014**. Las observaciones se dirigirán:

a:

Ms Lifang Duan
Institute for Control of the Agrochemicals
Ministry of Agriculture
Room 906, N^o. 18 building
Maizidian Street, Chaoyang District
Beijing 100125, P.R. China
Fax: +86-10-59194252
Correo electrónico: ccpr@agri.gov.cn

con copia al:

Secretario, Comisión del Codex Alimentarius,
Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias,
Viale delle Terme di Caracalla,
00153 Roma (Italia)
Fax: + 39 06 5705 5609
Correo electrónico: codex@fao.org

INFORMACIÓN GENERAL

1. La 45.^a reunión del Comité sobre Plaguicidas (CCPR) (mayo de 2013) convino en iniciar un nuevo trabajo sobre directrices de criterios de rendimiento para métodos de análisis en la determinación de residuos de plaguicidas. Al tomar esta decisión, el Comité decidió establecer un grupo de trabajo por medios electrónicos bajo la presidencia de los EE.UU. y copresidencia de China, que trabajaría solo en inglés.¹
2. El 36.^o período de sesiones de la Comisión del Codex Alimentarius (CAC) (julio de 2013) aprobó la propuesta presentada por el CCPR.²
3. El documento está basado en dos rondas de observaciones que las presidencias han recibido de miembros del GTE. La lista de participantes del GTE se presenta en el Apéndice II.

¹ REP13/PR, párr. 140 y Apéndice XII.

² REP13/CAC, Apéndice VI.

ANTEPROYECTO DE DIRECTRICES SOBRE CRITERIOS DE RENDIMIENTO PARA MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA LA DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS EN LOS ALIMENTOS

DEFINICIONES

Analito: La sustancia química buscada o determinada en una muestra.

Protector de analitos: Compuestos que interactúan estrechamente con sitios activos en el sistema de cromatografía de gases (GC), disminuyendo así la degradación, adsorción, o ambos analitos coinyectados.

Método de confirmación: Un método que proporciona 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.

Determinación: El resultado cuantitativo de un método, pero que no reúne todavía los criterios de identificación o confirmación.

Falso positivo: Un resultado que indica erróneamente que la concentración de analitos se halla presente o que excede un valor específico.

Falso negativo: Un resultado que indica erróneamente que la concentración de analitos no se halla presente o que no excede un valor específico.

Identificación: Proceso de determinación inequívoca de la identidad química de un plaguicida o metabolito en situaciones experimentales o analíticas.

Residuo no añadido: Residuo detectado 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 detectados en el enriquecimiento de muestras en el laboratorio.

Interferente: todo fenómeno químico o físico que pueda interferir o perturbar una reacción o un proceso.

Límite de detección (LOD): La concentración o cantidad real del analito presente en el material objeto de análisis que llevará, con una probabilidad $(1-\beta)$, a la conclusión de que la concentración o cantidad del analito es mayor en el material analizado que en el material testigo.

Límite de cuantificación (LOQ): La característica del funcionamiento del método que suele expresarse como señal del valor (verdadero) de la medición que producirá estimaciones con una desviación estándar relativa (RSD) generalmente de 10 % (ó 6 %).

Matriz: El material o componente que se somete a muestreo en estudios de residuos de plaguicidas.

Matriz testigo: El material de muestra que contiene una concentración no detectable de los analitos de interés.

Soluciones estándar ajustadas a la matriz: Soluciones estándar preparadas en un extracto de la matriz similar al de la muestra a analizar que compensa los efectos de la matriz y la interferencia aceptable, si los hay.

Límite máximo de residuos (LMR): Concentración máxima de un residuo que está permitida legalmente o está reconocida como aceptable en un alimento, producto agrícola o pienso, que ha sido establecida por el Codex o una autoridad nacional de reglamentación. El término tolerancia utilizado en algunos países es sinónimo en la mayoría de los casos de LMR (normalmente expresados como mg/kg de peso fresco).

Método multiresiduos (MRM): Un método analítico que mide de forma simultánea varios residuos de plaguicidas.

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

Desviación estándar relativa (RSD): Es la desviación estándar, dividida por el valor absoluto de la media aritmética, expresada porcentualmente. Se refiere a la precisión del método. Considerando un solo laboratorio, la precisión se expresa con respecto a la repetibilidad (RSD_r) y reproducibilidad (RSD_{wR}) en el laboratorio.

Desviación estándar relativa de la repetibilidad (RSD_r): La precisión de la medición de un analito, que se obtiene utilizando el mismo método en la(s) misma(s) muestra(s) en un sólo laboratorio durante un breve espacio de tiempo, en el cual no se producen diferencias en las sustancias y el equipo utilizados y/o en los analistas participantes.

Desviación estándar relativa de la reproducibilidad en el laboratorio (RSD_{wR}): La precisión de la medición de un analito, que se obtiene utilizando el mismo método en muestras diferentes, en un solo laboratorio durante un largo espacio de tiempo, en el cual se producen diferencias en las sustancias y el equipo utilizados, así como en los analistas participantes.

Repetibilidad: Para un método analítico, el grado de concordancia entre los resultados de las mediciones en material de ensayo idéntico sometido a las condiciones siguientes: el mismo analista, los mismos instrumentos, el mismo lugar, las mismas condiciones de utilización, la repetición durante un breve espacio de tiempo.

Reproducibilidad: Para un método analítico, el grado de concordancia entre los resultados de las mediciones en material de ensayo idéntico en que se llevan a cabo las mediciones individuales en condiciones cambiantes, como: el analista, los instrumentos, el lugar, las condiciones de utilización, el momento.

Límite de detección en el cribado (SDL): El límite de detección en el cribado de un método de cribado cualitativo es la concentración más baja para la que se ha demostrado que se puede detectar un analito determinado (que no reúna necesariamente criterios inequívocos de identificación) en el 95% de las muestras al menos (es decir se acepta un porcentaje del 5% de falsos negativos).

Método de cribado: Un método que reúne criterios predeterminados para detectar la presencia de un analito o clase de analitos a la concentración mínima de interés o a una concentración de interés superior.

Selectividad: La selectividad se refiere a la medida en que el método se puede utilizar para determinar analitos específicos en mezclas o matrices sin interferencias de otros componentes que tienen comportamiento similar. Algunas autoridades normativas utilizan el término especificidad para referirse a la selectividad.

Sensibilidad: El cociente del cambio en la indicación de un sistema de medición y el cambio correspondiente en el valor de la cantidad que se mide.

Especificidad: La capacidad del detector para proporcionar señales que detecten eficazmente el analito. (La GC-MS con EI es un sistema de determinación relativamente no selectivo de gran especificidad. MS y MSⁿ de masas de alta resolución pueden ser ambos muy selectivos y altamente específicos).

ÁMBITO DE APLICACIÓN

1. La finalidad de este documento de directrices es describir los criterios de rendimiento de los métodos para analizar residuos de plaguicidas en los alimentos y piensos. Aborda las características y los parámetros que deben tener los métodos analíticos para ofrecer una confianza internacional aceptable en el método para obtener resultados exactos a fin de evaluar residuos de plaguicidas en programas nacionales o bien en el comercio internacional.
2. Este documento es aplicable a métodos individuales, multiresiduos o multiclase y multiresiduos (MRM) para analizar los compuestos seleccionados en productos alimenticios, así como residuos de plaguicidas generales y sus metabolitos y degradados en los productos alimenticios, según la definición de residuo.
3. En este documento se considera un MRM como un método capaz de determinar tres o más analitos de la misma clase química o de más de una clase de plaguicidas. Estas directrices tratan los análisis cualitativos (cribado, identificación, confirmación) y análisis cuantitativos, cada uno de los cuales tienen requisitos diferentes con respecto al rendimiento del método. Cabe observar que un MRM validado se puede utilizar para determinar analitos cuando se han validado completamente las características de rendimiento del análisis cuantitativo, pero debe limitarse a fines cualitativos para los analitos que carezcan de validación completa.

PRINCIPIOS PARA LA SELECCIÓN Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS

DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS DE LOS MÉTODOS

Ámbito de aplicación del método

4. La finalidad del método se define normalmente en una declaración sobre su ámbito de aplicación en que se determinan los analitos (residuos), las matrices y el intervalo de concentración a que se aplica el método. También indica si el método es para cribado, cuantificación, identificación y/o confirmación de analitos.
5. El LMR se expresa en función de la "definición de residuo", que puede incluir el compuesto original, un metabolito principal, una suma de compuestos originales y/o metabolitos, o un producto de reacción formado a partir de los residuos durante el análisis. Los métodos analíticos para residuos tienen que poder medir todos los componentes de la definición de residuo.
6. En CAC/GL 40-1993, Directrices sobre buenas prácticas de laboratorio en el análisis de residuos de plaguicidas, se expone la selección de métodos.

Aplicación de otras directrices de la Comisión del Codex Alimentarius

7. La Comisión del Codex Alimentarius ha publicado unas directrices para laboratorios que participan en el análisis de la importación/exportación de alimentos que recomiendan que esos laboratorios:
 - (a) Deben utilizar procedimientos de control de calidad, como los que se describen en las "Directrices armonizadas sobre el control interno de la calidad en laboratorios de química analítica".
 - (b) Deben participar en programas de ensayos de aptitud para el análisis de alimentos que confirman el requisito establecido en el "Protocolo armonizado internacional para ensayos de aptitud de laboratorios analíticos (químicos)".
 - (c) Deben cumplir con los criterios generales para laboratorios encargados de ensayos que se presentan en la Guía ISO.IEC 17025:2005 "Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de calibración y ensayo".
 - (d) Siempre que estén disponibles, utilizar métodos que han sido validados según principios establecidos por la Comisión del Codex Alimentarius.

8. Los métodos se utilizarán en el marco del Sistema de gestión de calidad en los laboratorios reconocido y aprobado, y de aceptación internacional, que concuerda con los principios del documento para evaluación de la calidad (QA) y control de la calidad (QC), citados anteriormente. El rendimiento en curso debe ser supervisado a través del Sistema de gestión de calidad disponible en el laboratorio.

Validación del método y aptitud para el uso

9. El proceso de validación del método tiene la finalidad de demostrar que un método es *apto para su uso*. Esto significa que en manos de un analista bien preparado, el uso del equipo y los materiales especificados, y siguiendo los procedimientos descritos en el método, se pueden obtener resultados fidedignos y compatibles dentro de los límites estadísticos especificados para el análisis de una muestra. La validación debe especificar el analito (identidad y concentración), explicar el efecto de la matriz y proporcionar una caracterización estadística de los resultados de recuperación. Cuando se sigue el protocolo del método, utilizando pautas analíticas adecuadas, 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.

RESUMEN DE LOS PARÁMETROS DE RENDIMIENTO QUE SE CARACTERICEN Y DEFINAN PARA MÉTODOS ANALÍTICOS

10. Los requisitos generales para las características de rendimiento individuales de un método se resumen a continuación a partir de las directrices armonizadas de IUPAC para la validación de métodos de análisis por laboratorios individuales.

A. APLICABILIDAD

La documentación que se elabora tras la validación deberá proporcionar, además de las especificaciones de funcionamiento, la siguiente información:

- la identidad del analito, incluida la especiación cuando sea necesario (por ejemplo, "arsénico total");
- el intervalo de concentración que abarca la validación (por ejemplo, "0 a 50 ppm");
- especificación de la gama de matrices del material de ensayo que cubre la validación (por ejemplo, "alimentos marinos");
- un protocolo con la descripción de los equipos, reactivos, procedimiento (con indicación del intervalo de variación admisible de los datos especificados en las instrucciones, por ejemplo: "calentar a 100 ± 5 °C durante 30 ± 5 min"), procedimientos de calibración y de control de la calidad y las medidas especiales de seguridad que sean necesarias;
- la aplicación a que se destina y sus requisitos de incertidumbre críticas (p.ej., "Análisis de alimentos para fines de clasificación. La incertidumbre típica $u(c)$ del resultado c debe ser menor de $0,1 \times c$ ").

B. SELECTIVIDAD

Lo ideal sería evaluar la selectividad con respecto a cualquier interferente importante cuya presencia sea probable. Es particularmente importante comprobar los interferentes que, basándose en los principios químicos, probablemente responden al ensayo. Por ejemplo, es razonable esperar que los ensayos colorimétricos de amoníaco respondan a las aminas alifáticas primarias. Puede que en la práctica no sea posible tener en cuenta o ensayar todos los posibles interferentes; en tal caso se recomienda comprobar los casos probablemente más desfavorables. Por regla general, la selectividad debe ser suficiente para ignorar las posibles interferencias. En muchos tipos de análisis, la selectividad es esencialmente una evaluación cualitativa basada en si los ensayos de interferencia adecuados producen o no un resultado significativo.

C. CALIBRACIÓN Y LINEALIDAD

Exceptuando errores graves que pudieran producirse en la preparación de los materiales de calibración, los errores de calibración representan habitualmente (aunque no siempre) un componente menor de la incertidumbre total y, generalmente, se pueden incorporar sin riesgo para otras categorías. Por ejemplo, los errores aleatorios producto de la calibración son parte del sesgo de la serie, que se evalúa de forma global, mientras que los errores sistemáticos del mismo tipo pueden aparecer como parte del sesgo del laboratorio, que también se evalúa de forma global. No obstante, es útil conocer algunas de las características de la calibración al comienzo de la validación de un método porque afectan a la estrategia para el desarrollo óptimo del procedimiento. En esta clase se encuentran cuestiones como: si la función de calibración a) es lineal, b) pasa por el origen, y c) no se ve afectada por la matriz del material de ensayo. Los procedimientos que se describen aquí se refieren a estudios relativos a la calibración en la validación, que son por necesidad más exigentes que los relativos a la calibración realizada durante los análisis sistemáticos. Por ejemplo, una vez que se ha determinado en la validación que una función de calibración es lineal y pasa por el origen, se puede utilizar para el análisis sistemático una estrategia de calibración mucho más sencilla (por ejemplo, un diseño repetido de dos puntos). Los errores de esta estrategia de calibración más sencilla se incluirán normalmente, para los fines de la validación, en las fuentes de error de nivel más elevado.

Linealidad e interceptación

La linealidad se puede comprobar de manera práctica examinando una representación gráfica de los residuos obtenidos de la regresión lineal de las respuestas a las concentraciones en un conjunto de muestras de calibración adecuadas. Una línea curva indica una posible falta de ajuste debido a que la función de calibración no es lineal. A pesar de que actualmente se utiliza de forma generalizada el coeficiente de correlación como indicador de la calidad del ajuste, su uso para comprobar la linealidad es engañoso e inadecuado y no debe utilizarse para este fin.

Si no existe una estimación independiente del error puro, se debe estimar mediante mediciones repetidas. A falta de directrices específicas, se deben aplicar las siguientes (para la calibración lineal de una variable):

- se debe disponer de al menos seis soluciones estándar de calibración;
- las soluciones estándar de calibración se deben distribuir de forma regular en el intervalo de concentraciones de interés;
- el intervalo debe abarcar del 0 al 150 % o del 50 al 150 % de la concentración probable, según cuál de los dos intervalos sea más adecuado; y
- las soluciones estándar de calibración se deben analizar al menos por duplicado y preferentemente por triplicado o más veces, por un orden aleatorio.

Ensayo del efecto general de la matriz

Se puede realizar un ensayo del efecto general de la matriz aplicando el método de adiciones de analito (también llamado de "adiciones de soluciones estándar") a una solución de ensayo derivada de un material de ensayo típico. El ensayo debería realizarse de tal forma que se obtenga la misma dilución final que con el procedimiento normal y las adiciones deberían abarcar el mismo intervalo que la validación de la calibración definida por el procedimiento. Si la calibración es lineal, se pueden comparar las pendientes de la función de calibración habitual con la representación gráfica de las adiciones de analito para determinar si existe una diferencia significativa. Si la diferencia no es significativa, no existe un efecto general de la matriz detectable. Si la calibración no es lineal, la prueba de significación deberá basarse en un método más complejo, pero habitualmente basta una comparación visual a concentraciones iguales. Si el resultado de esta prueba no es significativo, indicará a menudo que tampoco existe un efecto de variación de la matriz (Sección I).

D. VERACIDAD Y RECUPERACIÓN

La veracidad es la proximidad 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 con el valor asignado conocido del material. Se recomienda realizar una prueba de significación. 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.

E. PRECISIÓN

La precisión es la estrecha conformidad entre resultados de ensayos independientes obtenidos en condiciones estipuladas. Se expresa habitualmente como desviación estándar o como desviación estándar relativa. La distinción entre precisión y sesgo es fundamental, pero 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 de la serie se puede considerar un sesgo. Desde el punto de vista del analista que revisa el trabajo de un año, el sesgo del proceso analítico será diferente cada día y actuará como variable aleatoria con una precisión asociada. Las condiciones estipuladas para la estimación de la precisión tienen en cuenta ambos puntos de vista.

Para la validación por un solo laboratorio, se deben tener en cuenta dos tipos de condiciones: a) precisión en condiciones de repetibilidad, y b) precisión en condiciones de proceso a proceso analítico. 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 en la aplicación sistemática del método. Por ejemplo, las variaciones de los lotes de reactivos, analistas e instrumentos deben ser representativas. En segundo lugar, la matriz y (preferiblemente) el tamaño de partículas del material de ensayo utilizado debe ser típico de los materiales que se encontrarán probablemente en la aplicación sistemática.

Muy frecuentemente, la precisión varía en función de la concentración del analito. Habitualmente se aceptan las siguientes hipótesis: i) que la precisión no cambia en función de la concentración del analito o, ii) 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 (es decir, en más de alrededor de un 30 % con respecto a su valor central).

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 necesario obtener información adicional. Por ejemplo, puede ser útil para la evaluación de los resultados o para mejorar la medición, disponer de estimaciones independientes de los efectos del operador y de proceso analítico, de los efectos interdiarios o intradiarios o 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 altamente recomendable prestar atención al diseño experimental en todos los estudios de este tipo.

F. INTERVALO

El intervalo validado es el intervalo de concentración de analito en el cual el método se puede considerar validado. Es importante comprender que este intervalo no es necesariamente idéntico al intervalo útil de la calibración. La calibración puede abarcar un intervalo de concentraciones amplio, pero el resto de la validación (habitualmente una parte mucho más importante en términos de la incertidumbre) abarcará un intervalo más reducido. En la práctica, la mayoría de los métodos se validan a sólo uno o dos niveles de concentración. El intervalo validado se puede establecer mediante una extrapolación razonable de estos puntos en el intervalo de concentraciones.

G. LÍMITE DE DETECCIÓN (LOD)

En sentido general, el LOD es la menor cantidad o concentración de analito presente en la muestra de ensayo que se puede distinguir de cero de forma fiable. En sistemas de análisis en los que el intervalo de validación no incluye ni se aproxima al límite de detección, no es necesario incluir dicho límite en la validación.

A pesar de la aparente simplicidad del concepto, existen numerosos problemas relacionados con la cuestión del límite de detección, los cuales se resumen a continuación:

- La cuestión se puede abordar desde varios enfoques teóricos posibles, en cada uno de los cuales el límite se define de forma algo diferente. Los intentos por aclarar la cuestión parecen aún más confusos.
- Aunque todos estos enfoques dependen de una estimación de la precisión a una concentración cero o próxima a cero, no está claro si se debe considerar que esto implica condiciones de repetibilidad o alguna otra condición de la estimación.
- A menos que se recoja una cantidad desmesurada de datos, las estimaciones del límite de detección estarán sujetas a una variación aleatoria bastante grande.
- A menudo, las estimaciones del límite de detección están sesgadas a la baja debido a factores operativos.
- Las inferencias estadísticas relativas al límite de detección se basan en la hipótesis de la normalidad que, a concentraciones bajas, es, como mínimo, cuestionable.

H. LÍMITE DE DETERMINACIÓN O LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN (LOQ)

En ocasiones resulta útil establecer una concentración mínima por debajo de la cual se considera que la precisión del método de análisis no es aceptable. Algunas veces esta precisión se define, de forma arbitraria, como el 10 % de la desviación estándar relativa; otras veces el límite se considera, de forma igualmente arbitraria, como un múltiplo fijo (típicamente 2) del límite de detección. Por lo tanto, en este documento no se recomienda la utilización de este tipo de límite en la validación.

Es preferible tratar de 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.

I. SENSIBILIDAD

La sensibilidad de un método es el gradiente de la función de calibración. Como es habitualmente arbitraria y depende de los ajustes instrumentales fijados, no es útil en la validación. (No obstante, puede ser útil en procedimientos de garantía de la calidad, para comprobar si el funcionamiento de un instrumento es constante y satisfactorio.)

J. ROBUSTEZ

La robustez 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 se deben formular 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" aquél que haría que el método no se pudiera aplicar respetando los límites de incertidumbre acordados que definen la aptitud para los fines.) Se debe identificar qué aspectos del método pueden afectar probablemente a los resultados y se debe evaluar su influencia sobre el funcionamiento del método mediante pruebas de robustez.

Algunos de los factores que pueden ser objeto de ensayo de robustez son: cambios en los instrumentos, el analista o la marca 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, etc.

K. APTITUD PARA LOS FINES

La aptitud para los fines es el grado de correspondencia entre el funcionamiento de un método y los criterios, acordados entre el analista y el usuario final de los datos, que describen las necesidades del usuario final. Por ejemplo, la magnitud de los errores en los datos no debe ser tal que dé lugar a decisiones equivocadas con una frecuencia mayor que la definida por una probabilidad pequeña establecida, pero los errores no deben ser tan pequeños que supongan un gasto innecesario para el usuario final. Los criterios de aptitud para los fines se pueden basar en algunas de las características aquí descritas, pero en último término se expresarán como incertidumbre combinada aceptable.

I. Variación de la matriz

En muchos sectores, la variación de la matriz es una de las fuentes de error más importantes en mediciones analíticas, pero menos reconocida. Cuando definimos el sistema de análisis que se pretende validar, especificando, entre otras cosas, la matriz del material de ensayo, puede existir un considerable margen de variación de la matriz dentro de la categoría especificada. Por citar un ejemplo extremo, una muestra de la categoría de matriz "suelo" podría estar compuesta por arcilla, arena, caliza, laterita (principalmente Fe_2O_3 y Al_2O_3), turba, etc., o por una mezcla de estos materiales. Es fácil imaginar que cada uno de estos tipos de matrices podría producir un efecto específico en un método de análisis como la espectrometría de absorción atómica. Si no disponemos de información sobre el tipo de suelos que estamos analizando, los resultados estarán sometidos a una incertidumbre adicional debida a este efecto de variación de la matriz.

Las incertidumbres debidas a la variación de la matriz se deben cuantificar por separado, porque no se tienen en cuenta en otras partes del proceso de validación. La información se obtiene reuniendo un conjunto representativo de las matrices que probablemente encontremos en la categoría definida, en todos los casos con concentraciones de analito dentro del intervalo adecuado. Se analizan los materiales siguiendo el protocolo y se estima el sesgo de los resultados. La estimación del sesgo se deberá realizar habitualmente mediante adición y recuperación, excepto en el caso en que los materiales de ensayo sean CRM. La incertidumbre se estima mediante la desviación típica de los sesgos.

M. INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN

En el sistema formal de estimación de la incertidumbre de la medición, ésta se estima mediante una ecuación o modelo matemático. Los procedimientos descritos como 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. En CAC/GL 59-2006 se ofrecen directrices sobre la estimación de la incertidumbre de los resultados.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

11. Los métodos de diagnóstico son habitualmente de carácter cualitativo o semicuantitativo y tienen como objetivo distinguir las muestras que no contienen residuos detectables por encima de un valor límite ("negativas") de aquellas que puedan contener residuos que sobrepasen ese valor ("potencialmente positivas"). 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. Los métodos de diagnóstico se deben comprobar en cuanto a selectividad y sensibilidad. Pueden basarse en equipos de ensayo y su selectividad se puede aumentar si se utiliza un sistema de detección después de las técnicas de cromatografía u otras técnicas de separación. Otra modalidad es utilizar métodos de diagnóstico que incluyan sistemas de detección basados en espectrometría de masas, que son muy selectivos. Estos métodos brindan a los laboratorios medios rentables para ampliar su ámbito analítico a analitos con una baja probabilidad de que se encuentren en las muestras. Se deben seguir analizando los analitos que se dan con mayor frecuencia y medirse utilizando métodos multirresiduos cuantitativos validados.

12. La selectividad de los métodos de diagnóstico debe ser adecuada y tiene que poder distinguir la presencia del compuesto seleccionado, o grupos de compuestos, de otras sustancias que pueden tener el material de muestra. Normalmente no es tan grande como la de un método cuantitativo. Es frecuente que los métodos de diagnóstico se aprovechen de una característica estructural común a un grupo o clase de compuestos y pueden estar fundamentados en la inhibición del crecimiento microbiológico, inmunoensayos o respuestas cromógenas que pueden no identificar claramente a un compuesto. Las técnicas de espectrometría de masas también se utilizan para selección. La selectividad de un método de diagnóstico puede aumentarse cuando se utiliza como un sistema de detección después de la técnica de cromatografía u otra técnica de separación.

13. La validación de un método de diagnóstico basada en un límite de detección (LOD) se puede concentrar en la detectabilidad. Para cada grupo de productos, una validación básica debe consistir en analizar al menos 20 muestras adicionadas en el LOD estimado. Las muestras seleccionadas deben representar categorías múltiples de productos del grupo de productos, con un mínimo de dos muestras diferentes para cada categoría de productos y deben ser representativas del ámbito de aplicación deseado del laboratorio. Datos adicionales de validación se pueden tomar de los datos del control de calidad analítica en curso y la verificación del rendimiento del método durante análisis sistemáticos. El LOD del método de cribado 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 (es decir se acepta un porcentaje del 5% de los falsos negativos).

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS CUANTITATIVOS

14. 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. El método debe proporcionar una respuesta de señal que esté exenta de interferencias de otros análisis 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, longitudes de onda de detección o detectores selectivos de masas que pueden distinguir mejor un compuesto o estructura particular, junto con la separación cromatográfica, mejoran la selectividad de los métodos cuantitativos.

15. El requisito de recuperación de un intervalo de residuos de plaguicidas en una sola extracción aumenta la posibilidad de selectividad comprometida en MRM en comparación con los métodos de analitos individuales. La utilización de extracción menos selectiva y procedimientos de limpieza puede dar lugar a la coextracción mayor del material de la matriz en el extracto final. La naturaleza y cantidades de tal material coextraído pueden variar considerablemente en función de los antecedentes de la muestra individual. Por lo tanto, se debe prestar atención especial al establecer los criterios para la precisión y veracidad de los MRM con el fin de garantizar que la cuantificación no se va afectada por la interferencia de otros compuestos presentes en la matriz de muestra.

16. Además de la selectividad de un método, también se debe demostrar la capacidad del método para proporcionar un resultado cuantitativo que es fiable. Esto consta de dos factores:

- (a) el grado de coincidencia entre el resultado y el valor verdadero o aceptado de la concentración del analito presente en el material de muestra, es decir, veracidad (sesgo) del resultado; y
- (b) la capacidad del método para proporcionar resultados con alto grado de coincidencia en determinaciones independientes, expresada como precisión (repetibilidad y reproducibilidad).

17. Los criterios de aceptabilidad de un método analítico cuantitativo deben demostrarse tanto en la fase inicial de validación como de amplia validación, como que es capaz de proporcionar valores promedios de recuperación aceptables en cada fase de adición. Se necesita un mínimo de 5 duplicados (para comprobar la recuperación y precisión) en el LOD seleccionado o límite de información del método, y al menos otro de un nivel más alto, por ejemplo, 2-10x el LOQ seleccionado o el LMR. Cuando la definición de residuo consta de dos o más analitos entonces, cuando sea posible, el método se debe validar para todos los analitos que figuran en la definición de residuo. En el Cuadro 1) se ofrecen recuperaciones aceptables del promedio y la repetibilidad asociada. El método del LOQ es el nivel de adición más bajo de la validación que reúne estos criterios de aceptabilidad del rendimiento del método. En algunos casos, y normalmente con métodos multiresiduos, pueden aceptarse recuperaciones fuera de ese intervalo. De manera excepcional, cuando la recuperación es baja pero es compatible (es decir demuestra buena precisión) y la base de ello está bien establecida (p.ej., debido a la distribución de analitos en una etapa de particionamiento), puede ser aceptable una recuperación promedio inferior al 70%. No obstante, si es posible, se debe utilizar un método con más precisión. La reproducibilidad interlaboratorios (RSD_{WR}) que se puede determinar en un control de calidad en curso de datos de análisis sistemáticos debe ser $\leq 30\%$, excluyendo toda contribución debido a heterogeneidad de la muestra.

Cuadro 1: Criterios sobre la recuperación y precisión media para matrices planta-animal

Nivel de concentración	Intervalo de recuperación media	Precisión, RSD (%)
$> 1 \mu\text{g/kg} \leq 0,01 \text{ mg/kg}$	60 - 120	30
$> 0,01 \text{ mg/kg} \leq 0,1 \text{ mg/kg}$	70 - 120	20
$> 0,1 \text{ mg/kg} \leq 1,0 \text{ mg/kg}$	70 - 110	15
$> 1 \text{ mg/kg}$	70 - 110	10

18. La precisión de un método puede determinarse mediante el análisis de un material de referencia certificado, al comparar los resultados con aquellos obtenidos con otro método para el que los parámetros funcionales han sido rigurosamente establecidos con anterioridad (típicamente, un método de estudio en colaboración) o mediante la determinación de la recuperación de un analito fortificado en un material de muestra testigo conocido. Esta última determinación de la precisión como recuperación se utiliza frecuentemente en la validación de métodos para residuos de plaguicidas en los alimentos, debido a que tanto los materiales de referencia certificados como los métodos validados por un estudio interlaboratorios frecuentemente no están disponibles. La precisión de una medición está estrechamente relacionada con el error aleatorio (error de repetibilidad o error de repetibilidad en un laboratorio), el error sistemático (sesgo del método de análisis) y con la recuperación del analito (medida como un porcentaje de recuperación). La recuperación se evaluará sobre las concentraciones que se refieren al intervalo analítico del método. En la interpretación de recuperaciones es necesario reconocer que es posible que el analito añadido a una muestra no se comporte de la misma manera que el mismo analito dosificado o acumulado biológicamente (residuo de plaguicida). En muchas situaciones, la cantidad de un residuo dosificado o acumulado que es extraído (el producto o la fracción recuperada) es menor que la cantidad total de residuos dosificados o acumulados que se encuentra 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 realizados con las matrices testigo fortificadas con el analito. 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 considerables, las recuperaciones podrían ser menores. En general, cuando la recuperación media se encuentra dentro del 70-120%, los datos de residuos no tienen que ajustarse. De manera excepcional, cuando la recuperación es baja pero es compatible (es decir demuestra buena precisión) y la base de ello está bien establecida (p.ej., debido a la distribución de analitos en una etapa de particionamiento), puede ser aceptable una recuperación promedio inferior al 70%. No obstante, si es posible, se debe utilizar un método con más precisión. Si se ha ajustado la recuperación de los datos de residuos, debe indicarse.

19. Las correcciones de recuperación deben aplicarse siguiendo los criterios establecidos en la orientación proporcionada por la Comisión del Codex Alimentarius. 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) si la corrección de recuperación ha sido aplicada, la magnitud de la corrección y se incluirá en el informe el método mediante el cual se obtuvo. Esto ayudará a realizar la comparabilidad directa de los conjuntos de datos. Las funciones de corrección se fijaran a partir de consideraciones estadísticas adecuadas, serán documentadas, archivadas y estarán disponibles para el cliente.

20. Por lo general, los métodos cuantitativos están fundamentados en una comparación de la respuesta de un analito en una muestra frente a la respuesta de soluciones estándar del analito en solución o en una matriz a concentraciones conocidas. En la elaboración y la validación del método, primero se debe determinar la curva de calibración para evaluar la respuesta del detector a las soluciones estándar en el intervalo de concentraciones de interés analítico. La posible mejora de la matriz o los efectos de supresión de coextractantes de la muestra en el sistema de cromatografía o el sistema de detección de la respuesta se deben abordar con métodos basados en cromatografía de gases (CG) y cromatografía líquida (CL). Cuando sea conveniente, el sistema de detección puede calibrarse utilizando soluciones estándar en una matriz testigo similar a la de la muestra a analizar (soluciones estándar ajustadas a la matriz) lo cual compensa los efectos de la matriz y la interferencia aceptable, si lo hay. Un modelo práctico alternativo para compensar los efectos de la matriz en el análisis con CG es la utilización de protectores de analitos que se añaden tanto a los extractos de la muestra como a las soluciones de calibración a fin de uniformar la respuesta de los plaguicidas en los calibradores disolventes y extractos de la muestra. Cuando no se disponga de ningún producto testigo adecuado para la preparación de las soluciones estándar ajustadas a la matriz, la forma más efectiva de compensar los efectos de la matriz es utilizar la adición de solución estándar o utilizar soluciones estándar internas marcadas isotópicamente. El modelo de adición de solución estándar puede compensar efectos de la matriz y también la recuperación del procedimiento analítico pero no supera interferencias cromatográficas. Utilizar un modelo de adición de soluciones estándar es esencial para garantizar una respuesta lineal en el intervalo de concentraciones investigadas para obtener resultados precisos.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS PARA IDENTIFICACIÓN DE ANALITOS

21. Generalmente no es necesario elaborar un método de confirmación aparte cuando el método original está fundamentado en espectrometría de masas o en otra técnica altamente específica. En cada caso puede ser necesaria confirmación adicional, por ejemplo, cuando el primer método es un inmunoensayo o cuando detectores selectivos, que solo ofrecen especificidad limitada, se acoplan a técnicas de CG o CL ya que su uso, incluso en combinación con columnas de polaridad diferentes, no ofrece una identificación unívoca.

22. La selectividad es la consideración principal para los métodos de identificación. El método debe ser suficientemente selectivo para proporcionar una identificación unívoca. La espectrometría de masas acoplada a un método de separación cromatográfica es una combinación muy potente para identificar un analito en el extracto de la muestra. Estas suelen ser las técnicas en que se basan los métodos de confirmación. Proporciona simultáneamente tiempo de retención, ratios carga/ión y datos (intensidad) sobre la abundancia relativa.

23. A efectos reglamentarios se deben reunir los siguientes criterios de cromatografía de MS/identificación MS: 1.) el tiempo de retención del pico del analito detectado debe estar en 0,1 min del pico de la solución estándar de referencia del analito analizado al mismo tiempo; 2.) las distintas transiciones iónicas para el analito se deben coeluir con formas de pico similares; 3.) los ratios de las zonas de pico de cada transición iónica deben corresponderse con los ratios de la(s) solución(es) estándar de referencia en el 10% absoluto aproximadamente para una transición o en el 20% absoluto aproximadamente para dos transiciones; 4.) se debe demostrar que los testigos de reactivo y matriz están exentos de transferencia, contaminación e interferencias superiores a un nivel apreciable; 5.) los ratios señal/ruido para picos medidos deben ser >3; 6.) la señal debe superar el nivel de intensidad umbral en comparación con la señal de una solución estándar de referencia apropiada o de control que abarque el nivel de interés; y 7.) las transiciones iónicas elegidas a efectos de identificación deben ser razonables química y estructuralmente.

24. Los métodos basados en espectrometría de masas de alta resolución se consideran de mayor fiabilidad debido a mediciones de masas más precisas que las que se pueden obtener utilizando técnicas de espectrometría de masas de baja resolución. 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 requisitos para la identificación se presentan en el Cuadro 2. Deben considerarse criterios de referencia para identificación, no criterios absolutos para demostrar la presencia o ausencia de un compuesto.

Cuadro 2: Requisitos de identificación para distintos tipos de espectrómetros de masas

Modo de MS	MS individual (resolución de la unidad de masa)	MS individual (alta resolución/alta precisión de masa)	MS/MS
Sistemas típicos (ejemplos)	Trampa iónica, cuadrupolar, tiempo de vuelo (TOF)	TOF, Orbitrap, FTMS, sector magnético	Triple trampa iónica cuadrupolar, MS híbrida (p.ej., Q-TOF, trampa cuadrupolar)
Adquisición	Examen completo, intervalo m/z limitado, Seguimiento de iones seleccionados (SIM)	Examen completo, intervalo m/z limitado, Seguimiento de iones seleccionados (SIM)	Seguimiento de la reacción seleccionada/múltiple (SRM/MRM), Espectro del examen completo producto-ión
Requisitos de identificación	≥ 3 iones de diagnóstico, (que preferiblemente comprendan el ión cuasimolecular)	≥ 2 iones de diagnóstico (que preferiblemente comprendan el ión cuasimolecular) Precisión de masa < 5 ppm. Un fragmento de ión al menos.	≥ 2 iones del producto

25. Las abundancias relativas (intensidades) o ratios de iones selectivos (examen completo MS o SIM) o iones del producto (MS/MS), expresadas como un ratio relativo con respecto al ión (producto) más intenso, deben corresponderse con las de la solución estándar de calibración a concentraciones comparables y medirse bajo las mismas condiciones. Puede ser que sea necesario utilizar soluciones de calibración ajustadas a la matriz. En el Cuadro 3 a continuación se indican las tolerancias máximas recomendadas para los ratios iónicos. Las tolerancias que se presentan en el Cuadro 3 no deben tomarse como límites absolutos y no se recomienda una interpretación automatizada de los datos fundamentada en los criterios sin una interpretación adicional por un analista experimentado.

Cuadro 3: Tolerancias (estándar) máximas recomendadas para ratios iónicos utilizando distintas técnicas de MS

Ratio iónico(ión menos/más intenso)	Tolerancia máxima (relativa) para GC-EI-MS	Tolerancia máxima (relativa) para LC-MS ⁿ , LC-MS, GC-MS ⁿ , GC-CI-MS
0,50-1,00	± 10%	± 30%
0,20-0,50	± 15%	± 30%
0,10-0,20	± 20%	± 30%
<0,10	± 50%	± 30%

26. Con la utilización de espectrómetros de masas de alta resolución (o detección utilizando espectrómetros con alto poder de resolución, normalmente > 20.000 FWHM) se proporciona fiabilidad adicional que ofrece identificación más exacta de la masa y se pueden utilizar para pronosticar la composición elemental de cada fragmento. Además, se debe medir al menos un ratio iónico para eliminar la posibilidad de fragmentos de la misma masa procedentes de compuestos isobáricos de estructura similar.

27. El tiempo mínimo de retención aceptable para los analito(s) sometidos a examen 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 se corresponderá con el de la solución estándar de calibración (puede ser necesario que se ajuste a la matriz) con una tolerancia de ±0,2 min, tanto para cromatografía de gases como para cromatografía líquida. Son aceptables desviaciones mayores del tiempo de retención cuando tanto el tiempo de retención como la forma de pico del analito se ajusten a las de un IL-IS apropiado o se disponga de evidencia de estudios de validación.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS DE CONFIRMACIÓN

28. A efectos de aplicación, la confirmación de que en las muestras hay analitos se debe hacer mediante un segundo análisis, y uno de los métodos de confirmación debe contener identificación de analitos, normalmente utilizando técnicas de MS. Además, los métodos de confirmación deben utilizar modelos independientes fundamentados en distintos mecanismos químicos, como separaciones de cromatografía de gases y líquida (GC y LC). En algunas situaciones puede ser conveniente que sea confirmado por laboratorios independientes. En el Cuadro 4 hay un resumen de ejemplos de técnicas analíticas que pueden ser apropiadas para reunir los criterios para métodos analíticos de confirmación.

29. Siempre que en el cribado o confirmación se utilicen técnicas cromatográficas, es esencial que las bandas del tiempo de retención tengan la determinación correcta. Se debe prestar atención a que el instrumento esté ajustado correctamente antes de empezar el análisis; se debe realizar un ensayo de idoneidad del sistema antes del análisis de cada lote. La base de datos de tiempos de retención se debe ajustar a las condiciones actuales. En la fase 1 pueden aplicarse intervalos de tolerancia del 1,5 al 3% del tiempo de retención absoluta a la GC capilar en función de la forma del pico. Para la confirmación del tiempo de retención, los intervalos de tolerancia absoluta aumentarán con el tiempo de retención mayor. El intervalo de tolerancia será inferior a 1 seg. para un tiempo de retención (RT) inferior a 500 seg. Para tiempos de retención entre 500 y 5000 seg. se recomienda un intervalo de 0,2% RRT. Para tiempos de retención mayores 6 seg. es un intervalo adecuado. En CAC/GL 56-2005 Directrices para el uso de la espectrometría de masas (EM) en la identificación, confirmación y determinación cuantitativa de residuos se ofrecen directrices adicionales.

Cuadro 4: Ejemplos de métodos de detección apropiados para el análisis de confirmación de sustancias, tal como recomienda la Consulta Miskolc

Método de detección	Criterio
LC o GC y espectrometría de masas	si se realiza seguimiento de suficiente número de fragmentos iónicos
LC-DAD	si el espectro UV es característico
LC – fluorescencia	En combinación con otras técnicas
2-D TLC – (espectrofotometría)	En combinación con otras técnicas
GC-ECD, NPD, FPD	Solo si se combina con dos o más técnicas de separación
Derivatización	Si no fue el método de primera elección
LC-inmunograma	En combinación con otras técnicas
LC-UV/VIS (longitud de onda individual)	En combinación con otras técnicas

Otros sistemas cromatográficos (que apliquen fases estacionarias y/o móviles de distinta selectividad) u otras técnicas

Referencias:

1	CAC/GL 64-1995	Protocolo para el diseño, organización e interpretación de estudios de métodos de rendimiento
2	CAC/GL 40-1993 y sus revisiones	Directrices sobre buenas prácticas de laboratorio en el análisis de residuos de plaguicidas
3	CAC/GL 56-2005	Directrices para el uso de la espectrometría de masas (EM) en la identificación, confirmación y determinación cuantitativa de residuos
4	CAC/GL 59-2006	Directrices sobre la estimación de la incertidumbre de los resultados
5	CAC/GL 72-2009	Directrices sobre la terminología analítica
6	CAC/GL 49-2003	Directrices armonizadas de la UIQPA para la validación interna de los métodos de análisis © 2002 IUPAC, Pure and Applied Chemistry 74, 835–855
7	CAC/GL 27-1997	Directrices para evaluar la competencia de los laboratorios de ensayo que participan en el control de las importaciones y exportaciones de alimentos
8	CAC/GL 65-1997	Directrices armonizadas sobre control interno de la calidad en laboratorios de análisis químicos, <i>Pure & Appl. Chem.</i> , 67 (1995) 649-666
9	CAC/GL 71-2009	Directrices para el diseño y la implementación de programas reglamentarios nacionales de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de residuos de medicamentos en los animales destinados a la producción de alimentos
10	CAC/GL 37-2001	Directrices armonizadas de la UIQPA para el empleo de la información de recuperación en la medición analítica. <i>Pure Appl. Chem.</i> , Vol. 71, pp. 337 – 348, 1999
11	SANCO/12571/2013	SANCO Procedimientos de validación de métodos y de control de la calidad para análisis de residuos de plaguicidas en los alimentos y piensos, actualización de SANCO/12495/2011
12	ENV/JM/MOMO(2007)17	Documento de directrices sobre métodos de análisis para residuos de plaguicidas OECD Environment, Health and safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 72, Series on Pesticides No. 39
13	ENV/JM/MONO(2009)30	Documento de directrices de la OCDE sobre la definición de residuo
14	SANCO/825/00 rev 8.0 (16/11/2010)	“Documento de directrices sobre métodos de análisis de residuos de plaguicidas”.
15	IUPAC Selectivity in Analytical Chemistry	Selectividad en química analítica, International Union of Pure and Applied Chemistry Vol. 73 No. 8, pp. 1381-1386, 2001
16	IUPAC Glossary of Terms Relating to Pesticides	Glosario de términos relacionados con los plaguicidas. International Union of Pure and Applied Chemistry Vol. 68, N°.5, pp. 1167-1193, 1996
17	ISO VIM	ISO Vocabulario internacional de términos básicos y generales de metrología (VIM)
18	S.J. Lehotay et. al.	Identificación y confirmación de residuos químicos en los alimentos por cromatografía, espectrometría de masas y otras técnicas. <i>Trends in Analytical Chemistry</i> Vol 27, No. 11, pp.1070-1090, 2008

LISTA DE PARTICIPANTES**Presidencia:**

Dr. Parthapratim (Pat) Basu
 Alternate US Delegate to CCPR
 US Department of Agriculture,
 Food Safety Inspection Service, OPHS
 Washington, DC 20250
 1200 Independence Ave., SW
 Tel: 202-690-6558
 Fax: 202-690-2364
 Correo electrónico: pat.basu@fsis.usda.gov

Co-Presidencia:

Dr. Canping Pan
 Professor
 China Agricultural University
 Tel: 0086-10-62731978
 Correo electrónico: panc@cau.edu.cn <<mailto:panc@cau.edu.cn>>

AUSTRALIA / AUSTRALIE

Ian Reichstein
 Director, National Residue Survey
 Department of Agriculture, Fisheries and Forestry
 Email: ian.reichstein@daff.gov.au

CANADA / CANADÁ

Donna Grant
 Supervising Chemist, Calgary Laboratory - Pesticide
 Residues Unit
 Canadian Food Inspection Agency
 Email: donna.grant@inspection.gc.ca

Dr. Jian Wang
 Research Scientist, Research & Development
 Calgary Laboratory
 Canadian Food Inspection Agency
 Email: jian.wang@inspection.gc.ca

CHILE / CHILI

Mrs. Soledad Ferrada
 International Negotiations Subdepartment Chief
 Email: soledad.ferrada@sag.gob.cl

CHINA / CHINE

Gong Yong
 Professor
 Institute for the Control of Agrochemicals, Ministry of
 Agriculture
 Tel: 0086-10-59194077
 Correo electrónico: Gongyong@agri.gov.cn

COSTA RICA

Roger Ruiz Zapata
 Tel: (506) 2549-3538
 Email: rruiz@sfe.go.cr
 Giannina Lavagni Bolaños
 Tel: (506) 2549-1494
 Email: glavagni@meic.go.cr

DENMARK / DANEMARK / DINAMARCA

Anne K. Lykkeberg, Senior Researcher
 Division of Food Chemistry
 Technical University of Denmark
 National Food Institute
 Mørkhøj Bygade 19
 Building A
 DK - 2860 Søborg
 Denmark
 Direct +45 35887077
 Email: alyk@food.dtu.dk

**EUROPEAN UNION / UNION EUROPÉENNE /
UNIÓN EUROPEA**

Ms Almut Bitterhof
 F101 04/054
 B – 1049 Brussels
 Tel +32 229-86758
 Email: Almut.bitterhof@ec.europa.eu

László Bura
 Senior scientific officer
 EFSA
 Scientific Evaluation of Regulated Products
 Pesticides Unit
 43126 Parma
 Via Carlo Magno 1/A
 Italy
 Tel: +390521036827
 Email: laszlo.bura@efsa.europa.eu

FINLAND / FINLANDE / FINLANDIA

Ms Kati Hakala
 Senior Researcher
 Finnish Food Safety Authority
 Toxicology Section
 Email: kati.hakala@evira.fi

FRANCE / FRANCIA

Mrs Florence GERAULT
Ministry of Agriculture
Email: florence.gerault@agriculture.gouv.fr

Mr Frederic HOMMET
French National Food, Environment and Work Safety Agency
Email: frederic.hommet@anses.fr

Mrs Laurence DELAIRE
Common Laboratory Service
Email: Laurence.DELAIRE@scl.finances.gouv.fr

Mrs Martine CUARTERO
Common Laboratory Service
Email: Martine.CUARTERO@scl.finances.gouv.fr

GERMANY / ALLEMAGNE / ALEMANIA

Dr. Nadja Buchner
Federal Office of Consumer Protection and Food Safety
Diedersdorfer Weg 1
12277 Berlin
Germany
Email: Nadja.Buchner@bvl.bund.de

Dr. Jochen Heidler
Federal Institute for Risk Assessment
Max-Dohrn-Straße 8-10
10589 Berlin
Germany
Email: Jochen.Heidler@bfr.bund.de

GREECE/ GRÈCE / GRECIA

Dr. George Miliadis, Head Research Scientist
Head of Pesticides Residues Laboratory
National Reference Laboratory
Benaki Phytopathological Institute
7 Eklis Street, Kifissia, Athens 145 61, GREECE
Tel: +302108180365
Fax: +302108078324
Email: g.miliadis@bpi.gr

INDIA / INDE

Dr. A. K. Adhikari
Director
Central Food Laboratory
3, Kyd Street, Kolkata, 700016
India
Tel: +91-98309 77789
Email: cfcal@gmail.com

Dr. P. Nagaraj
Scientist B
Spices Board's Chennai Quality Evaluation Laboratory
Chennai, India
Email: nagaraj.p@nic.in

Dr. K. K. Sharma
Network Coordinator
All India Network Project on Pesticide Residues
Indian Agricultural Research Institute
New Delhi, India
Email: kksaicrp@yahoo.co.in

ITALY / ITALIE / ITALIA

Dr.ssa Patrizia Pelosi
Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento di Ambiente e Connessa
Prevenzione Priamia – Reparto Antiparassitari
Viale Regina Elena, 299-00161 Roma
Tel: +39 06 4993 2519
Email: patrizia.pelosi@iss.it

Dr.ssa Roberta Aloï
Ministero della Salute
Dipartimento della sanità pubblica veterinaria, della sicurezza
alimentare e degli organi collegiali
per la tutela della salute
Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e
la nutrizione
Ufficio VII - Prodotti fitosanitari|
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma
Italy
Tel: +39 06 5994 6243
Email: ro.aloi@sanita.it

JAMAICA

Mr. Colin Cooper
Environmental Health Specialist
Food Safety & Protection
Environmental Health Unit
Ministry of Health|
2-4 King Street
Kingston
Tel: 1876-9671275; 317-7979(C)
Fax: 1876-9671280
Email: Cooperco@moh.gov.jm / collin.cooper96@gmail.com

JAPAN / JAPON / JAPÓN

Ms. Asako OGAWA
Assistant Director
Standards and Evaluation Division, Department of Food
Safety, Ministry of
Health, Labour and Welfare
Email: codexj@mhlw.go.jp

Dr. Satoru NEMOTO
Section Chief
Division of Foods, National Institute of Health Sciences
Email: nemoto@nihs.go.jp

Mr. Yoshiyuki TAKAGISHI
Section Chief
Agricultural Chemicals Office
Plant Products Safety Division
Food Safety and Consumer Affairs Bureau
Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries
1-2-1 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8950, Japan
Email: yoshiyuki_takagishi@nm.maff.go.jp /
codex_maff@nm.maff.go.jp

Mr. Kazuyoshi KOJIMA
 Director, Precision Management
 Planning and Coordination Department
 Food and Agricultural Materials Inspection Center
 (Incorporated Administrative Agency)
 Saitama Shintoshin National Government Building Kensato
 BLDG.
 2-1, Shintoshin, Chuo-ku, Saitama-shi, Saitama 330-9731
 JAPAN
 Email: kazuyoshi_kojima@nm.famic.go.jp

KENYA

Lucy M. Namu
 Principal Analytical Chemist and Technical Personal
 Assistant to the Managing Director
 Kenya Plant Health Inspectorate Service
 Email: lnamu@kephis.org

NETHERLANDS / PAYS-BAS / PAÍSES BAJOS

Henk A. van der Schee
 Dutch Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA)
 Catharijnesingel 59
 3511 GG Utrecht
 Postbus 43006
 3540 AA Utrecht
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)88 223 33 33
 Mobile: +31 (0) 6 15036231
 Email: Henk.van.der.Schee@VWA.NL

PERU / PÉROU / PERÚ

Ing. Mirna Zuzunaga Bedón
 Especialista de la Subdirección de Inocuidad Agroalimentaria
 Miembro Titular de la Comisión Técnica sobre Residuos de
 Plaguicidas
 SENASA
 Email: mzuzunaga@senasa.gob.pe

M.V. Patricia Bardales Abanto
 Médico Veterinario
 Especialista en ciencia de los alimentos
 Certificaciones y Registro Sanitario
 Dirección General de Salud Ambiental – DIGESA
 Email pbardales@digesa.minsa.gob.pe /
patrimaba@hotmail.com

PHILIPPINES / FILIPINAS

Maria Lourdes De Mata
 Chair, Sub-Committee on Pesticide Residue and
 Officer-in Charge, Laboratory Services Division
 Bureau of Plant Industry
 Email: maloudm2012@gmail.com / lsdbpi@yahoo.com

**REPUBLIC OF KOREA / RÉPUBLIC DE CORÉE /
REPÚBLICA DE COREA**

Korean Contact Point
 The Ministry of Food and Drug Safety
 Email: codexkorea@korea.kr

Young-Wook Son (Representative)
 The Ministry of Food and Drug Safety
 Email: s9918@korea.kr

Moon-Ik Chang
 The Ministry of Food and Drug Safety
 Email: 1004@korea.kr

Chan-Hyeok Kwon
 The Ministry of Food and Drug Safety
 Email: chkwon@korea.kr

Moo-Hyeog Im
 The Ministry of Food and Drug Safety
 Email: imh0119@korea.kr

**RUSSIAN FEDERATION / FÉDÉRATION DE RUSSIE /
FEDERACIÓN DE RUSIA**

Konstantin Eller
 Head of Laboratory
 Email: eller@ion.ru

SUDAN / SOUDAN / SUDÁN

Nour Elsayed Mukhtar
 Pesticide Residue Specialist.
 Mobile No: +249912367908
 Email: nourssmo2009@hotmail.com

SWITZERLAND / SUISSE / SUIZA

Mr Henri Diserens
 Email: henri.diserens@rdls.nestle.com

THAILAND / THAÏLANDE / TAILANDIA

Ms Prapassara Pimpan
 Senior Expert in Pesticides
 Department of Agriculture, Ministry of Agriculture and
 Cooperatives
 50 Phaholyothin Road, Ladyao, Chatuchak,
 Bangkok 10900 Thailand
 Tel: + 662 579 3577 ext.2310
 Fax: + 662 561 4695
 Email: ppimpan04@yahoo.com cc: codex@acfs.go.th

Mrs. Kanokporn Atisook
 Medical Scientist, expert level
 Bureau of Quality and Safety of Food, Department of Medical
 Sciences,
 Ministry of Public Health
 88/7 Moo 4 Tiwanon Road, Tambon Talad Kwan Amphur
 Muang Nonthaburi 11000, Thailand.
 Tel: + 662 951 0000 ext. 99602
 Fax: + 662 951 1021
 Email: katisook@yahoo.com, cc: codex@acfs.go.th

**UNITED STATES OF AMERICA /
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE /
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

Mr. William Donovan
 US Environmental Protection Agency
 OCSP/HED/RABV
 Washington, DC 20460
 Tel: 202-690-6558
 Email: donovan.william@epa.gov

Ms. Caitrin Martin
Agricultural Scientific Analyst
Int'l Regulations & Standards Division
Office of Scientific & Technical Affairs
USDA Foreign Agricultural Service
Rm. 5934 South Building
Tel: 202-720-5461
Email: caitrin.martin@fas.usda.gov

Young H. Lee, Ph.D.
Regulatory Scientist
U.S. Food and Drug Administration
Center for Food Safety and Nutrition
5100 Paint Branch Pkwy (HFS-317)
College Park, MD 20740
Tel: 301-436-1943
Fax: 301-436-2632
Correo electrónico: young.lee@fda.hhs.gov

URUGUAY

Susana Franchi
Institution: Laboratorio de Residuos - Ministerio de
Ganadería Agricultura y Pesca
Av. Millán 4703
Email: sfranchi@mgap.gub.uy

Lucia Alcarraz
Laboratorio Tecnológico del Uruguay
(Ministerio de Industria, Energía y Minería)
Avda Italia 6201
Email: lalcarra@latu.org.uy

INTERNATIONAL DAIRY FEDERATION (IDF)

Dr. Harrie van den Bijgaart
Operations Manager Laboratories
Qlip N.V.
Oostzeestraat 2a, P.O. Box 119
NL-7200 AC Zutphen
Netherlands
Tel: +31 88 754 7010
Email: bijgaart@qlip.nl

Hans Tober
MUVA Kempton
Ignaz Kiechle Strasse, 20-22
87437 Kempton / Allgä
Germany
Tel: +49 831 5290 385
Fax: +49 831 5290 199
Email: Hans.Tober@muva.de

Mrs. Aurélie Dubois
IDF Standards Officer
International Dairy Federation (FIL-IDF)
Silver Building
Bd. Auguste Reyers 70/B
1030 Brussels
Belgium
Tel: +32 2 325 67 45
Fax: +32 2 325 6741
Email: adubois@fil-idf.org