

# 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 8 del programa

CX/PR 15/47/10-Add.1  
Marzo de 2015

## PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

### COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS

47.<sup>a</sup> reunión

Beijing, República Popular China, 13-18 de abril de 2015

### OBSERVACIONES al ANTEPROYECTO DE DIRECTRICES SOBRE CRITERIOS DE RENDIMIENTO PARA MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA LA DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS en el Trámite 3,

presentadas por Canadá, Chile, Colombia, Costa Rica, El Salvador, la Unión Europea, el Japón, el Perú y la Unión Africana

#### Canadá

- 1) Página 3, punto 5. Indicar el nombre completo de LMR: límite máximo de residuos (LMR).
- 2) Página 7, punto 29. Proporcionar una referencia de aceptación general para pruebas de robustez añadiendo al final del párrafo: "la robustez se puede evaluar utilizando el modelo de Youden".  
Referencia: W.J. Youden; Steiner, E.H.; 'Statistical Manual of the AOAC—Association of Official Analytical Chemists', 1975, pág. 33 ff.
- 3) Página 10, punto 45. Añadir (resolución de la unidad de masa) detrás de cromatografía de MS/MS para mayor claridad.

#### Chile

##### I. Comentarios Generales.

Chile apoya el avance en los trabajos relacionados con el Anteproyecto de directrices sobre criterios de rendimiento para métodos de análisis para la determinación de residuos de plaguicidas.

En relación a los contenidos de la directriz, es importante que las definiciones de los términos sean acordes a otras directrices del Codex establecidas por el Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras (CCMAS), tal como CAC/GL 72-2009 y CAC/GL 54-2004.

Del mismo modo, sería importante incluir en el Anteproyecto un cuadro resumen de los criterios, tal como lo tiene la guía SANCO, a fin de tener claro cuáles son los criterios a exigir para cada parámetro de validación. Este cuadro podría incluir los parámetros: Linealidad, Efecto Matriz, Límite de Cuantificación, Especificidad, Veracidad, Precisión (RSDr), Precisión (RSDR) y Robustez, definiendo para cada uno de ellos, el "Qué/Cómo" y el "Criterio". Por ejemplo, para el LOQ, el "Qué/Cómo" correspondería al nivel más bajo al cual se puede demostrar que la veracidad y precisión son adecuadas y el "Criterio"  $\leq$  LMR.

Se debe considerar que el CCMAS y otros Comités están trabajando en la línea de los criterios para la validación de multianalitos.

##### II. Comentarios Específicos

#### FINALIDAD

**Comentario 1.** En el párrafo 1 se sugiere agregar "piensos":

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/parámetros para ofrecer una confianza científicamente aceptable en los métodos analíticos para obtener resultados exactos y precisos, y evaluar con seguridad residuos de plaguicidas para supervisión nacional o bien el comercio internacional.

**Justificación:** El alcance de esta directriz permitiría que se utilice para alimentos y piensos, tal como ha sido la línea en este y otros Comités del Codex.

## AMBITO DE APLICACIÓN

**Comentario 2.** Se propone la incorporación del término “métodos multiclase”:

2. Este documento es aplicable a métodos individuales, **métodos multiclase** y métodos multirresiduos (MRM) para analizar los compuestos seleccionados en productos alimenticios, así como residuos de plaguicidas generales y/o sus metabolitos y degradados en los productos alimenticios, según la definición de residuo.

**Justificación:** Es una terminología frecuentemente utilizada.

**Comentario 3.** Se sugiere incorporar “diagnóstico y tamizaje”

3. En este documento un MRM se define 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 (**diagnóstico**, cribado, **tamizaje**, identificación, confirmación) y análisis cuantitativos, cada uno de los cuales tienen sus propios requisitos específicos con respecto al rendimiento del método. Para fines cualitativos, la validación del método conlleva el análisis de cada una de  $\geq 20$  diversas matrices testigo y matrices adicionadas al nivel de información para evaluar mínimamente las tasas de falsos positivos y negativos.

**Justificación:** Ser congruente con las definiciones anteriores.

## PRINCIPIOS PARA LA SELECCIÓN Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS

### Determinación de los requisitos de los métodos

**Comentario 4.** Se sugiere incorporar una introducción: previo al apartado de determinación de los requisitos de los métodos:

#### PRINCIPIOS PARA LA SELECCIÓN Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS

**Para seleccionar y validar un método analítico se deberán establecer los requisitos que este debe satisfacer, considerando los siguientes aspectos:**

#### Determinación de los requisitos de los métodos

**Justificación:** Optimiza la comprensión de este apartado

**Comentario 5.** Se sugiere una nueva redacción para el párrafo 4:

~~4. La finalidad del método se define normalmente en una exposición de su ámbito de aplicación en que se determinan los analitos (residuos), las matrices y el intervalo de concentración. También indica si el método es para diagnóstico, cuantificación, identificación y/o confirmación de analitos.~~

**4. La finalidad del método se define a través de los analitos, matrices e intervalo de concentración para los cuales aplica satisfactoriamente, junto con indicar si es para fines de diagnóstico, cuantificación, identificación y/o confirmación del o los analitos.**

**Justificación:** se considera necesaria la modificación para una mejor comprensión del párrafo.

**Comentario 6.** Se sugiere una nueva redacción para el párrafo 5:

~~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. Lo ideal es que los métodos analíticos para residuos puedan medir todos los componentes de la definición de residuo.~~

#### **5. Conocer el LMR del analito de interés.**

**Nota: 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. Lo ideal es que los métodos analíticos para residuos puedan medir todos los componentes de la definición de residuo.**

**Justificación:** lo importante es que el criterio para validar un método es conocer el LMR. El resto del párrafo es una aclaración, de lo que se entiende por LMR para una validación, por lo tanto, se propone dejarlo como nota.

## Aplicación de otras directrices de la Comisión del Codex Alimentarius

**Comentario 7.** Se sugiere una nueva redacción para el párrafo 7:

~~7. La Comisión del Codex Alimentarius (CAC) 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 interno de calidad, como los que se describen en las "Directrices armonizadas sobre el control interno de la calidad en laboratorios de química analítica";~~
- ~~b. deben participar en programas de ensayos de aptitud apropiados 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", y~~
- ~~d. siempre que estén disponibles, deben utilizar métodos que han sido validados según principios establecidos por la CAC.~~

**7. Dentro de los métodos de validación de un laboratorio; estos deberían ser desarrollados para proveer evidencia que un método sirve para el propósito para el cual éste va a ser usado. Se deben considerar para ello otras directrices del Codex:**

- a. "Directrices armonizadas sobre el control interno de la calidad en laboratorios de química analítica";**
- b. "Protocolo armonizado internacional para ensayos de aptitud de laboratorios analíticos (químicos)";**
- c. "Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de calibración y ensayo".**

**Justificación:** la propuesta tiene la finalidad de simplificar y mejorar su comprensión.

**Comentario 8.** Se sugiere incorporar los siguientes párrafos a continuación del párrafo 7:

**8. Establecer cuáles son las matrices representativas, y utilizar en la validación una matriz representativa de dicha categoría (por ejemplo: categoría Berries, matriz validada Frutilla; se podría usar para dicho análisis frambuesa). Cuando el método es aplicado en rutina para una gran variedad de matrices, se pueden realizar validaciones complementarias con los datos obtenidos durante el trabajo de rutina (como % recuperación media, calibraciones).**

**9. Sensibilidad requerida del método.**

**10. Si el método analítico cumple con todos los criterios de validación, representados en los controles de calidad analíticos; te permitirá extrapolar la validación a todos los analitos presentes en la matriz de estudio.**

**Justificación:** Un alcance en relación al contenido del párrafo permitiría facilitar en el proceso de validación, la elección de las matrices en base a su variabilidad de composición, haciendo referencia a grupos de matrices de acuerdo a la cantidad de contenido de agua, grasa y carbohidratos.

**Comentario 9.** Se propone eliminar el párrafo 8:

~~8. Los métodos se utilizarán en el marco del Sistema de gestión de calidad en los laboratorios, reconocido y aprobado, y de aceptación internacional, siguiendo una directriz como la Norma ISO/IEC 17025, para que sean consistentes con los principios del documento para evaluación de la calidad (QA) y control de la calidad (QC), citado anteriormente. El rendimiento en curso debe ser supervisado a través del Sistema de gestión de calidad disponible en el laboratorio.~~

**Justificación:** No es el objetivo de la directriz definir el marco en que se utilizarán los métodos.

## Validación del método

**Comentario 10.** Se sugiere eliminar el actual párrafo 9 e incorporar los siguientes párrafos a continuación del párrafo 10 sugerido en el Comentario 8:

~~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~~

**11. 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.**

**12. El método analítico debe ser demostrado en la validación, a partir de la capacidad de proveer valores de recuperación de dicho nivel de fortificación para dicho producto representativo con un rango entre 70-120% con un RSD de la repetibilidad  $\leq 20\%$  para todos los componentes que están siendo buscados. Se presentan ciertos casos donde utilizando métodos de multiresiduos las recuperaciones obtenidas podrían encontrarse fuera del rango esperado, los cuales podrían ser aceptados. Excepcionalmente, para analitos con bajas recuperaciones  $\leq 70\%$  pero consistentes que demuestren una buena precisión; con una base bien establecida (por ejemplo: Distribución del pesticida en dos fases heterogéneas) podría ser aceptados, considerando una reproducibilidad intralaboratorio  $\leq 20\%$ .**

**13. Los métodos de análisis 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 multiresiduos cuantitativos validados.**

**14. 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 diagnóstico 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).**

**Justificación:** Mejorar el contenido de la Directriz.

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

Comentario 11. Se sugiere cambiara el título de este apartado:

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

PARÁMETROS DE RENDIMIENTO PARA MÉTODOS ANALÍTICOS

Justificación: Expresa mejor el contenido de esta parte de la Directriz.

### C. CALIBRACIÓN Y LINEALIDAD

Comentario 12. Se sugiere cambiar los actuales párrafos 13 y 14:

~~13. Exceptuando los 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 se pueden asignar sin riesgo a 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 de la misma fuente pueden parecer 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 complicados que los relativos a la calibración realizada durante los análisis sistemáticos.~~

~~14. En general, se recomienda el uso de regresión ponderada lineal o función cuadrática ponderada en lugar de simplemente regresión lineal para la determinación del nivel bajo de concentración en partes por billón ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).~~

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 complicados que los relativos a la calibración realizada durante los análisis sistemáticos.

14. En general, se recomienda el uso de regresión ponderada lineal o función cuadrática ponderada en lugar de simplemente regresión lineal para la determinación del nivel bajo de concentración en partes por billón ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

Justificación: Lo que se propone eliminar no aporta a la claridad del documento, más bien podría confundir.

### E. ENSAYO DEL EFECTO GENERAL DE LA MATRIZ

Comentario 13. Se propone elimina este subtítulo:

~~E. ENSAYO DEL EFECTO GENERAL DE LA MATRIZ~~

Justificación: Porque su contenido es parte del subtítulo D. LINEALIDAD E INTERCEPCIÓN.

### F. VERACIDAD Y RECUPERACIÓN

Comentario 14. Se sugiere reemplazar Título del actual acápite F:

~~F. VERACIDAD Y RECUPERACIÓN~~

VERACIDAD

Justificación: La recuperación es una forma de determinar veracidad, por lo que no corresponde señalarla en el título.

**Comentario 15.** Se sugiere reemplazar los actuales párrafos 19 y 20:

~~19. La veracidad es la exactitud en la conformidad 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.~~

~~20. Recuperación se refiere a la proporción de analito restante en el momento de la determinación final, tras su adición (generalmente a una muestra testigo) inmediatamente antes de la extracción, generalmente expresada como un porcentaje. Recuperación de rutina se refiere a la(s) determinación(es) realizada(s) con el análisis de cada lote de muestras.~~

**19. La veracidad es la exactitud en la conformidad 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.**

**20. Recuperación se refiere a la proporción de analito restante en el momento de la determinación final, tras su adición (generalmente a una muestra testigo) inmediatamente antes de la extracción, generalmente expresada como un porcentaje. Recuperación de rutina se refiere a la(s) determinación(es) realizada(s) con el análisis de cada lote de muestras.**

**Justificación:** Se simplifica el párrafo 19 por que el término de “Veracidad” ya se encuentra en las definiciones. Considerando que en el párrafo 20 está el concepto “Recuperación”, se propone incorporar su definición en el apéndice I de acuerdo a la Directriz CAC/GL 72-2009.

## **I. LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN (LOQ)**

**Comentario 16.** Se propone eliminar los actuales párrafos 26 y 27:

~~26. — La definición aceptada comúnmente de LOQ es la concentración a la que la relación señal/ruido es 10. Esto refleja el 95% de confianza (19 de un total de 20 veces) que se determinará un analito a esa concentración. El LOQ es normalmente sólo una estimación, porque la determinación del LOQ preciso requiere muchos análisis de muestras adicionadas y matrices testigo para determinar con precisión la señal/ruido, que suele ser un ejercicio infructuoso porque el LOQ cambia de día a día en función del estado del instrumento. Algunas pautas de validación requieren que el LOQ sea verificado para satisfacer los criterios de rendimiento del método a través de experimentos de adición en el LOQ, pero un mejor término para el uso de este concepto es el nivel más bajo validado (LVL). Además, no debe hacerse cuantificación de analitos por debajo del nivel calibrado más bajo (LCL) en la misma secuencia analítica. La relación señal/ruido (S/R) en el LCL debe ser  $\geq 10$  (conc.  $\geq$  LOQ), que se puede configurar como una comprobación de idoneidad del sistema necesaria para cada secuencia analítica. Se puede incluir también una matriz adicionada de control de calidad en cada secuencia para verificar que se logra el límite de información en el análisis (un nivel de acción es típicamente mayor que el LCL). En esencia, el punto de la validación no es para determinar el LOQ, sino para demostrar que la concentración más baja comunicada que se ajusta a la necesidad de análisis será igual o mayor que el LOQ.~~

~~27. — Es preferible tratar de expresar la incertidumbre de 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.~~

Y reemplazarlos por:

**26. El LOQ es normalmente sólo una estimación, porque la determinación del LOQ preciso requiere muchos análisis de muestras adicionadas y matrices testigo para determinar con precisión la señal/ruido, que suele ser un ejercicio infructuoso porque el LOQ cambia de día a día en función del estado del instrumento. Algunas pautas de validación requieren que el LOQ sea verificado para satisfacer los criterios de rendimiento del método a través de experimentos de adición en el LOQ, pero un mejor término para el uso de este concepto es el nivel más bajo validado (LVL). Además, no debe hacerse cuantificación de analitos por debajo del nivel calibrado más bajo (LCL) en la misma secuencia analítica. La relación señal/ruido (S/R) en el LCL debe ser  $\geq 10$  (conc.  $\geq$  LOQ), que se puede configurar como una comprobación de idoneidad del sistema necesaria para cada secuencia analítica. Se puede incluir también una matriz adicionada de control de calidad en cada secuencia para verificar que se logra el límite de información en el análisis (un nivel de acción es típicamente mayor que el LCL). En esencia, el punto de la validación no es para determinar el LOQ, sino para demostrar que la concentración más baja comunicada que se ajusta a la necesidad de análisis será igual o mayor que el LOQ.**

**27. Es preferible tratar de expresar la incertidumbre de 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.**

**Justificación:** mejora la redacción y además en el párrafo 26 se debe eliminar la definición de LOQ.

**Comentario 17.** Se sugiere eliminar el actual apartado L y trasladar bajo el actual apartado M:

#### **L. APTITUD PARA LOS FINES**

#### **M. INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN**

##### **Aptitud para los fines**

**31. La aptitud para los fines es la medida en que el funcionamiento de un método describe las necesidades del usuario final y el grado de correspondencia con los criterios acordados entre el analista y el usuario final de los datos. 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.**

**Justificación:** Este título debe ir después de la incertidumbre como un punto aparte pues no es un parámetro, sino la conclusión de si el método es apto o no para el fin previsto.

#### **CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO**

**Comentario 18.** Se propone cambiar el Título del apartado y agregar un siguiente párrafo seguido al mismo:

#### **~~CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO~~**

#### **CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS**

**Se debe considerar las siguientes características de rendimiento del método para:**

**Comentario 19.** Se propone agregar previo al actual párrafo 33, el siguiente Título:

##### **A) Métodos de Diagnóstico**

**Comentario 20.** Se propone cambiar el Título del apartado previo al actual párrafo 36:

#### **~~CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS CUANTITATIVOS~~**

##### **B) Métodos Cuantitativos**

**Comentario 21.** Se propone cambiar el Título del apartado previo al actual párrafo 36:

#### **~~CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS PARA IDENTIFICACIÓN DE ANALITOS Y CONFIRMACIÓN~~**

##### **C) Métodos para Identificación de Analitos y Confirmación**

**Justificación comentarios 18, 19,20 y 21.** Otorgar mayor claridad al contenido de la Directriz.

**Cuadro 2: Tolerancias (estándar) máximas recomendadas para ratios iónicos utilizando distintas técnicas de MS**

**Comentario 22.** Se sugiere cambiar el título de la primera columna:

<b>Ratio iónico (ión menos/más intenso) Razón iónica (ión menos/más intenso)</b>	<b>Tolerancia máxima (relativa) para GC-EI-MS</b>	<b>Tolerancia máxima (relativa) para LC-MS<sup>n</sup>, LC-MS, GC-MS<sup>n</sup>, GC-CI-MS</b>
0,5-1,0	±10%	±30%
0,2-0,5	±15%	±30%
0,1-0,2	±20%	±30%
<0.10	±50%	±30%

**Justificación:** no se había traducido al español el término "Ratio".

## APÉNDICE I

### DEFINICIONES

**Comentario 23.** Se sugiere incorporar la definición de método individual y método multiclase:

**Método individual: método que permite medir un compuesto o residuo.**

**Método multiclase: método que permite medir simultáneamente más de 2 grupos (o familias) de residuos.**

**Justificación:** Considerando que la guía menciona estos conceptos en el "Ámbito de Aplicación", es de alta importancia incluirlas, dado que no están en otros textos.

**Comentario 24.** Se sugiere incorporar la definición de aplicabilidad:

**Aplicabilidad: Los analitos, matrices y concentraciones para los cuales puede utilizarse satisfactoriamente un método de análisis. (Comisión del Codex Alimentarius, Manual de procedimiento, 17<sup>a</sup> edición). Véase Directriz CAC/GL 72-2009.**

**Justificación:** este concepto se considera necesario para mejorar la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 25.** Se sugiere incorporar la definición de precisión:

**Precisión: El grado de concordancia entre los resultados independientes de ensayos o mediciones independientes obtenidos en condiciones establecidas. Véase Directriz CAC/GL 72-2009.**

**Justificación:** este concepto se considera necesario para mejorar la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 26.** Se sugiere incorporar la definición de residuo de plaguicida:

**Residuo de Plaguicida: Cualquier sustancia especificada presente alimentos, productos agrícolas o alimentos para animales, como consecuencia del uso de un plaguicida. El término incluye, cualquier derivado de un plaguicida tales como productos de conversión, metabolitos y productos de reacción, y las impurezas consideradas de importancia toxicológica. (Manual de Procedimientos Comisión del Codex Alimentarius , 21 th).**

**Justificación:** considerando que estas directrices son específicas para residuos de plaguicidas, es relevante repetir la definición vigente contenida en el Manual de Procedimientos.



**Comentario 27.** Se sugiere incorporar la definición de residuo de fortificado utilizada en la Guía SANCO/10684/2009:

**Fortificado: Adición de analito para los propósitos de determinación de la recuperación o adición estándar.**

**Justificación:** este concepto se considera necesario para la mejorar la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 28.** Se sugiere incorporar la definición de recuperación:

**Recuperación: Proporción de la cantidad de analito presente en la porción analítica del material de ensayo, añadido a ella, o bien presente en la porción analítica del material de ensayo y añadido a ella, que se presenta para medición. Véase Directriz CAC/GL 72-2009.**

**Justificación:** este concepto se considera necesario para la mejorar la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 29.** Se sugiere incorporar la definición de efecto matriz utilizada en la Guía SANCO/10684/2009:

**Efecto Matriz: Influencia de uno o más componentes no detectados de la muestra, medida en concentración de analito o masa de analito. Este efecto matriz deriva de varios procesos físico-químicos y podría ser difícil o imposible de eliminarlos. Este efecto podría observarse como un aumento o disminución de la respuesta del analito en el detector. La ausencia o presencia de dicho efecto puede ser demostrado por comparación de la respuesta del analito producida en una solución con un solvente orgánico simple, con la obtenida a partir del mismo analito disuelta en presencia de la muestra o matriz. Curvas de calibración en matriz pueden compensar el efecto matriz pero no eliminarla, incluso la intensidad del efecto puede diferir de una matriz o muestra con otra; también la concentración de la matriz.**

**Justificación:** este concepto se considera necesario para la mejorar la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 30.** Se sugiere incorporar la definición de Controles de Calidad Analíticos utilizada en la Guía SANCO/10684/2009:

**Controles de Calidad Analíticos: Corresponden a los datos o medidas generados durante el desarrollo del método analítico en la rutina diaria de un lote de análisis. Los datos complementarios generados durante el trabajo de rutina pueden ser usados para extender el método de validación a otros analitos, nuevas matrices o nuevos niveles de concentración.**

**Justificación:** este concepto se considera necesario para la mejorar la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 31.** Se sugiere incorporar la definición de linealidad:

**Linealidad: La capacidad de un método de análisis, dentro de un determinado intervalo, de dar una respuesta o resultados instrumentales que sean proporcionales a la cantidad del analito que se habrá de determinar en la muestra de laboratorio. Esta proporcionalidad se expresa mediante una expresión matemática definida a priori. Los límites de la linealidad son los límites experimentales de concentraciones entre los que puede aplicarse un modelo de calibración lineal con un nivel de incertidumbre aceptable. (Comisión del Codex Alimentarius, Manual de procedimiento, 17ª edición). Véase Directriz CAC/GL 72-2009.**

**Justificación:** este concepto se considera necesario para la mejorar la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 32.** Se sugiere incorporar la definición de Robustez:

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

**Justificación:** este concepto se considera necesario para la mejorar la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 33.** Se sugiere incorporar la definición de incertidumbre de la medición:

**Incertidumbre de la medición: Parámetro, asociado con el resultado de una medición, característico de la dispersión de los valores que podrían atribuirse razonablemente a lo que se mide.**

**Justificación:** este concepto se considera necesario para la mejorar la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 34.** Se sugiere cambiar la definición de protector de analitos:

~~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.~~

**Protector de analitos: Compuestos que interactúan estrechamente con el analito para disminuir su degradación térmica o adsorción, con el fin de mejorar su sensibilidad previo a su análisis por cromatografía gaseosa.**

**Justificación:** la definición propuesta, aporta claridad a la comprensión de la definición, expresa de mejor manera el rol del protector de analitos en el ensayo.

**Comentario 35.** Se sugiere eliminar la definición de determinación:

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

**Justificación:** El termino determinación puede ser cualitativo o cuantitativo, por tanto no se justifica su inclusión.

**Comentario 36.** Se sugiere cambiar la definición identificación:

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

**Identificación: Proceso de determinación inequívoca de la identidad química de un analito o sus metabolitos en situaciones experimentales o analíticas.**

**Justificación:** Se propone el cambio porque el término "identificación" es utilizado en diferentes ensayos y no son de exclusividad para los plaguicidas. También se podría a futuro sugerir incluir en la Directriz CAC/GL 72-2009.

**Comentario 37.** Se sugiere incorporar la definición de Límite de cuantificación (LOQ):

**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 %). Véase Directriz CAC/GL 72-2009. [Véase el párrafo 26].**

**Justificación:** Necesaria para la comprensión y orden de la directriz, se propone agregar al listado de definiciones este concepto. Además, la referencia la párrafo 27 es incorrecta, correspondiendo al párrafo 26.

**Comentario 38.** Se sugiere cambiar la definición de matriz testigo:

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

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

**Justificación:** la propuesta otorga mayor claridad a la definición.

**Comentario 39.** Se sugiere cambiar la definición de Soluciones estándar ajustadas a la matriz:

~~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.~~

**Soluciones estándar ajustadas a la matriz: Soluciones estándar preparadas en una matriz similar al de la muestra a analizar que permita compensar, los efectos de la matriz y sus posibles interferentes durante el análisis.**

**Justificación:** la propuesta otorga mayor claridad a la definición.

**Comentario 40.** Se sugiere cambiar la definición de Límite máximo de residuos (LMR):

~~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).~~

**Límite máximo de residuos de plaguicidas (LMRP): Concentración máxima de un residuo de plaguicida (expresada en mg/Kg) que la Comisión del Codex Alimentarius recomienda se permita legalmente su uso en la superficie o la parte interna de productos alimenticios para consumo humano y de piensos.**

**Justificación:** Hacerlo concordante con el Manual de Procedimientos vigente

**Comentario 41.** Se sugiere cambiar la definición de Método multirresiduos (MMR):

~~Método multirresiduos (MMR): método capaz de determinar tres o más analitos en la misma clase química o en más de una clase de plaguicidas.~~

**Método multirresiduos (MRM): método capaz de determinar tres o más analitos en la misma clase química o en más de una clase de sustancias.**

**Justificación:** Se considera que no es adecuado acotar la definición a plaguicidas, dado que el término se utiliza también para medicamentos veterinarios.

**Comentario 42.** Se sugiere cambiar la definición de Desviación estándar relativa (RSD):

~~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 (RSDr) y reproducibilidad (RSDwR) en el laboratorio.~~

**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. Véase Directriz CAC/GL 72-2009.)**

**Justificación:** Necesaria para la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 43.** Se sugiere cambiar las definiciones Desviación estándar relativa de la repetibilidad (RSDr) y Desviación estándar relativa de la reproducibilidad en el laboratorio (RSDR), dejando un solo concepto:

~~Desviación estándar relativa de la repetibilidad (RSDr): 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 (RSDR): 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.~~

**Desviación estándar relativa de la repetibilidad (RSDr) o reproducibilidad (RSDR): Coeficiente de variación, desviación estándar en condiciones de repetibilidad (ò reproducibilidad) dividida por la media. Véase Directriz CAC/GL 72-2009.**

**Justificación:** Necesaria para la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 44.** Se sugiere cambiar las definiciones Repetibilidad y Reproducibilidad, dejando un solo concepto:

~~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.~~

**Repetibilidad (Reproducibilidad): Precisión en Condiciones de Repetibilidad (reproducibilidad). CAC/GL 72-2009.**

**Nota1: Condiciones de repetibilidad: el mismo procedimiento de medición o de ensayo; el mismo operador; el mismo equipo de medición o ensayo utilizado en las mismas condiciones o el mismo lugar y la repetición en un periodo breve. CAC/GL 72-2009.**

**Nota 2: Condiciones de reproducibilidad: Condiciones de observación en la que se obtienen resultados independientes de ensayo, o mediciones de objetos idénticos realizados en instalaciones de ensayo o mediciones diferentes, con operadores distintos que emplean equipos diferentes. CAC/GL 72-2009.**

**Justificación:** Necesaria para la comprensión y orden de la directriz.

**Comentario 45.** Se sugiere cambiar la definición de Límite de detección en el cribado (SDL):

~~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). Cambiar por en versión en español~~

**Límite de detección en el diagnóstico/cribado/tamizaje (SDL): Nivel más bajo del fortificado que se ha demostrado que se tiene certeza en un 95% de confianza.**

**Justificación:** El término cribado es utilizado en España, pero en otros países de habla hispana es más común el término tamizaje o diagnóstico. A fin de ser consecuente con la definición de método de diagnóstico.

**Comentario 46.** Se sugiere cambiar la definición de Selectividad:

~~Selectividad: 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.~~

**Selectividad: Capacidad de un método para determinar analitos específicos en mezclas o matrices sin interferencias de otros componentes de comportamiento similar. CAC/GL 72-2009.**

**Justificación:** Necesaria para la comprensión y orden de la directriz.

## **Colombia**

Colombia tiene el agrado de presentar los siguientes comentarios:

Página 4. Párrafo 7. Numeral C. Cambiar la palabra “**Guía** ISO/IEC17025:2005” por **Norma**

Página 4. Párrafo 11. Numeral C. Basar la aplicabilidad del método en términos como están definidos en la literatura científica, en términos de % de humedad, % grasa, acidez, azúcar, etc.

Página 4. Párrafo 11. Numeral e. Cambiar por IM en todos los casos que aparece MU.

Página 5. Párrafo 15. Adicionar después de: ... para este fin. Otro tipo de funciones no lineales pueden ser convertidas matemáticamente a funciones lineales y una vez tratadas se puede verificar mediante cálculo del coeficiente de correlación e hipótesis si el sistema representa un modelo de pérdida lineal.

Página 5. Párrafo 17... Adicionar después de: ... bajos de residuos. Al valor del intercepto hallado se le puede aplicar una prueba estadística que demuestre que este valor no presenta diferencias significativas con respecto al cero.

Página 11. Párrafo 45. Literal C. Cambiar la palabra **ratios** por las **relaciones**

### **Costa Rica**

Costa Rica desea aprovechar la oportunidad para externar los siguientes comentarios:

Concerniente al párrafo 2, primera línea: Se utiliza las siglas MRM para definir dos conceptos diferentes en el documento; se define Método Multirresiduo y posteriormente en la página 11 cuadro 1, se utiliza para definir monitoreo de la reacción múltiple. Costa Rica considera importante hacer la aclaración o armonizar los conceptos.

Asimismo; Costa Rica considera que usar las mismas siglas para diferentes conceptos puede causar confusiones en la interpretación del documento.

En el párrafo 4, línea 3: reemplazar en el documento versión español, el término "**quantitation**" por el término "cuantificación". Puede causar confusiones en la interpretación del documento.

Párrafo 15, línea a: Se indica que se debe disponer de 6 soluciones de calibración, sin embargo hay metodologías que se podrían establecer con 3 o inclusive 1 solución de calibración y es técnicamente válido.

Párrafo 43, línea 3: reemplazar en el documento versión español, el término "errores graves" por el término, "**errores determinados**".

Párrafo 43, línea 6: reemplazar en el documento versión español, el término "Diferentes Químicas de preparación" por el término, "**Diferentes técnicas químicas de preparación**".

Finalmente Costa Rica propone que en todo el documento se debería incluir la simbología del Sistema Internacional de Unidades (SI), ya que es el sistema reconocido a nivel internacional para expresar unidades, y el sistema que la mayoría de los países miembros del CODEX utilizamos, de esta manera se podrían evitar confusiones en la traducción.

### **El Salvador**

El Salvador agradece al GTe liderado por los Estados Unidos de América y co presidido por China y la India.

En general estamos de acuerdo con el Anteproyecto. En El Salvador se aplican protocolos de validación especificados por el Organismo Nacional de Acreditación, que se ajustan a lo presentado en el documento, por lo que la aplicación futura de las Directrices no incurriría en dificultades para el país. Actualmente se ha adoptado como Norma Técnica Nacional la Norma ISO/IEC 17025:2005.

Observaciones específicas en la versión español:

Párrafo 4: Cambiar cuantitación por **cuantificación**

Párrafo 8: Norma ISO/IEC 17025, agregar el año de la Norma (2005), quedando: **Norma ISO/IEC 17025:2005**

### **Unión Europea**

La Unión Europea (UE) desea agradecer al grupo de trabajo por medios electrónicos bajo la presidencia de los Estados Unidos de América y copresidencia de China la preparación del documento sobre el "Anteproyecto de directrices sobre criterios de rendimiento para métodos de análisis para la determinación de residuos de plaguicidas en los alimentos."

Sin embargo, la UE ha observado con gran decepción que en el documento CX/PR 15/47/10, la contribución de la UE y algunos de sus Estados Miembros al GTe no se ha tenido en cuenta sin ofrecer ninguna justificación al efecto. La UE hubiera apreciado una mejor comunicación y mayor transparencia en los trabajos del GTe.

La UE desea formular la observación general que en todo el documento se debe aclarar qué criterios se aplican a la validación inicial del método y cuáles al análisis sistemático.

Además, la UE desea presentar las siguientes observaciones específicas:

Página	Párrafo	Observación	Justificación
Página #	Párrafo #	El texto añadido se indica en negrita y subrayado, el texto eliminado aparece tachado.	
5	12	<b>Por ejemplo, para</b> estimar mínimamente las tasas de falsos positivos y negativos durante la validación del método, analizar cada una de $\geq 20$ diversas matrices testigo (que no sean de la misma fuente) y matrices adicionadas al nivel de información del analito (por ejemplo, el 50% del LMR).	Este procedimiento es aplicable principalmente a los métodos cualitativos; para los métodos cuantitativos se pueden aplicar otros enfoques como comprobar la pendiente y el intercepto de la regresión lineal de las recuperaciones obtenidas durante la validación a diferentes niveles.
5	13	“Los procedimientos que se describen aquí se refieren a estudios relativos a la calibración en la validación <b>inicial</b> , que son <del>por necesidad más complicados</del> <b>amplios</b> que los relativos a las <del>calibraciones</del> <b>realizadas</b> durante los análisis sistemáticos.	Añadir la palabra “inicial”. Es importante distinguir entre (amplia) validación inicial y en curso.
5	15	La linealidad se puede analizar examinando una representación gráfica de los residuos obtenidos por la regresión lineal de las respuestas a las concentraciones en un conjunto de calibración adecuado ( <b><u>Para calibración multinivel, los residuos individuales no deben derivarse más del 20%</u></b> ). Una línea curva ...	Es necesario proponer un criterio para la evaluación de la linealidad de la curva de calibración especialmente para niveles bajos y estimar la necesidad de utilizar o no funciones lineales ponderadas o funciones cuadráticas ponderadas.
5	16	Si no existe una estimación independiente del error puro, se debe estimar mediante mediciones repetidas. A falta de directrices específicas, <b><u>para la validación inicial del método</u></b> se deben aplicar las siguientes (para la calibración lineal de una variable):	Se debe distinguir claramente entre validación inicial del método y las comprobaciones diarias del control de calidad con respecto a calibración, recuperaciones, etc... En el documento no está claro si los parámetros de rendimiento a caracterizar y definir para los métodos analíticos se deben estudiar de forma sistemática o solamente durante la validación del método. Un buen ejemplo de ello se puede encontrar en el párrafo 16 con respecto a la calibración (las soluciones estándar de calibración se deben analizar al menos por duplicado y preferentemente por triplicado o más veces por orden aleatorio). Esto debe remitirse a la validación inicial, ya que hacerlo de forma sistemática podría ser poco práctico.
5	16	Se debe disponer <b>preferiblemente</b> de al menos <del>seis</del> <b>tres</b> soluciones estándar de calibración.	

Página	Párrafo	Observación	Justificación
5	16	<p>Cambiar la redacción del punto siguiente:            “el intervalo debe abarcar <b>todo el intervalo de la concentración probable (por ejemplo, LOQ–150%)</b> de la concentración probable; y”</p>	<p>En muchos casos es razonable o al menos no es esencial elegir un intervalo menor. Por ejemplo, en experimentos de validación en que se prevé que las recuperaciones se encuentren en el intervalo entre 80 y 110% es suficiente calibrar en el intervalo entre, por ejemplo, 60 y 120% del valor teórico. Sin embargo, en el control del mercado se puede dar cualquier concentración por debajo del CXL. Es mejor dar como ejemplo “LOQ-150%”, porque establecer 0-150% significa que se tiene que evaluar y considerar la concentración 0 (testigo) y, en general, no es ese el caso. Lógicamente el LOQ siempre se evalúa.</p>
6	18	<p>Cambiar la redacción de la oración siguiente:            “El ensayo debe realizarse de tal forma que <b>aproximadamente</b> se obtenga la misma dilución final que con el procedimiento normal y las adiciones deben abarcar el mismo intervalo que la validación de la calibración definida por el procedimiento.”</p>	<p>Aquí hay un problema de viabilidad. Durante la adición de extractos testigo el volumen y con él la concentración de la matriz cambiarán automáticamente. Si el factor de dilución no es espectacular (&lt;15%) las diferencias en los efectos de la matriz en comparación con un extracto no diluido serán insignificantes. Cuando se utilizan soluciones estándar internas, esas diferencias de volumen pueden ser compensadas fácilmente. En algunos casos, las diferencias en los efectos de la matriz entre matrices del mismo tipo pueden ser aún más pronunciadas.</p>
6	18	<p>Si se desea, puede medirse la extractabilidad total comparando el <del>MRM</del> <b>método propio</b> con el método oficial proporcionado por los registradores.</p>	<p>Esto también es aplicable a cualquier método, también a métodos de residuos individuales.</p>
6	19	<p>Típicamente, el sesgo se determina comparando la respuesta obtenida aplicando el método a un material de referencia (<b>interno o externo</b>) con el valor asignado conocido del material.</p>	<p>Si no se dispone de un material de referencia, es necesario elaborar uno. En condiciones de reproducibilidad se necesita un mínimo de 10 duplicados.</p>
6	20	<p>Recuperación se refiere a la proporción de analito restante en el momento de la determinación final, tras su adición (generalmente a una muestra testigo) <del>inmediatamente</del> antes de la extracción, generalmente expresada como un porcentaje. Recuperación de rutina se refiere a la(s) determinación(es) realizada(s) con el análisis de cada lote de muestras.</p>	<p>No tiene sentido extraer residuos inmediatamente después del adiciónamiento. Se necesita un retraso para permitir que el disolvente se evapore al mínimo. Se pueden aplicar varios retrasos, que van desde 30 min. a la noche (en caso de alimentos de origen animal).</p>

Página	Párrafo	Observación	Justificación
7	26	<p>La definición aceptada comúnmente de LOQ es la concentración a la que la relación señal/ruido es 10. <del>Esto refleja el 95% de confianza (19 de un total de 20 veces) que se determinará un analito a esa concentración.</del> El LOQ es normalmente sólo una estimación, porque la determinación del LOQ preciso requiere muchos análisis de muestras adicionales y matrices testigo para determinar con precisión la señal/ruido, que suele ser un ejercicio infructuoso porque el LOQ cambia de día a día en función del estado del instrumento. Algunas pautas de validación requieren que el LOQ sea verificado para satisfacer los criterios de rendimiento del método a través de experimentos de adición en el LOQ, pero un mejor término para el uso de este concepto es el nivel más bajo validado (LVL). Además, no debe hacerse cuantificación de analitos por debajo del nivel calibrado más bajo (LCL) en la misma secuencia analítica. La relación señal/ruido (S/R) en el LCL debe ser <math>\geq 10</math> (conc. <math>\geq</math> LOQ), que se puede configurar como una comprobación de idoneidad del sistema necesaria para cada secuencia analítica. Se puede incluir también una matriz adicionada de control de calidad en cada secuencia para verificar que se logra el límite de información en el análisis (<del>un nivel de acción es típicamente mayor que el LCL</del>). En esencia, el punto de la validación no es para determinar el LOQ, sino para demostrar que la concentración más baja comunicada que se ajusta a la necesidad de análisis será igual o mayor que el LOQ.</p>	<p>El criterio de confianza del 95% parece proceder de la definición de LOD que se refiere a la identificación. En la cuantificación la señal/ruido <math>&gt; 10</math> puede dar lugar normalmente a una precisión aceptable (RSD), pero no garantizará una precisión aceptable (sesgo). Hay muchos otros factores que influyen en esto.</p> <p>LVL se prefiere a LCL porque la validación puede tener éxito (satisface los criterios) o no. En este caso debe tener éxito.</p>
8	34	<p><del>...pueden estar fundamentados en la inhibición del crecimiento microbiológico, inmunoensayos o respuestas cromógenas técnicas de espectrometría de masas (en barrido completo) que pueden no identificar de forma inconfundible un compuesto. Las técnicas de espectrometría de masas se utilizan también para selección.</del></p>	<p>Inhibición del crecimiento microbiano, inmunoensayos o respuestas cromogénicas no son pertinentes para los residuos de plaguicidas.</p>
9	39	<p><b><u>Durante la validación inicial,</u></b> se necesita un mínimo de 5 duplicados <b><u>(en condiciones de reproducibilidad)</u></b> (para comprobar la recuperación y precisión) en el <b><u>LOQ LVL</u></b> seleccionado o límite de información del método, y al menos un nivel más alto adicional, por ejemplo, 2-10x el LOQ seleccionado o el LMR.</p>	<p>Para que concuerde con el capítulo 26</p>



Página	Párrafo	Observación	Justificación
9	39	No obstante, si es posible, se debe utilizar un método con más precisión. La reproducibilidad interlaboratorios que se puede determinar en un control de calidad en curso de datos de análisis sistemáticos, debe ser $\leq 20\%$ , excluyendo toda contribución debido a heterogeneidad de la muestra. Las recuperaciones medias aceptables varían entre 70-120% con una RSD $\leq 20\%$ . <b><u>En los análisis múltiple residuos sistemáticos pueden aceptarse recuperaciones individuales de 60-140%.</u></b>	Deben añadirse criterios para los análisis sistemáticos en curso para el control de calidad (en contraposición a la validación inicial del método en que las recuperaciones medias deben estar entre 70-120%).
9	40	La veracidad de un método puede determinarse <b><u>de forma ideal</u></b> mediante el análisis de un material de referencia certificado <b><u>o un ensayo comparativo del material de ensayo</u></b> , al comparar los resultados <b><u>propios</u></b> con <b><u>los valores asignados correspondientes</u></b> . <b><u>Alternativamente la precisión puede demostrarse comparando los resultados obtenidos utilizando el método propio con resultados</u></b> los 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.	Para mayor claridad de la oración.  Además de los análisis de CRM, que a menudo no están disponibles, la participación en ensayos de aptitud es también una buena forma de evaluar la precisión de un laboratorio.
9	40	<del>“A concentraciones relativamente altas se prevé que las recuperaciones analíticas se aproximen a un 100%.</del> A concentraciones menores, particularmente con métodos que incluyan extracción, aislamiento y pasos de concentración considerables, las recuperaciones podrían ser menores <b><u>debido a pérdidas en cada fase.</u></b>	Es cierto que ciertos tipos de pérdidas, por ejemplo, las relacionadas con interacciones con superficies y a veces oxidaciones disminuirán en términos proporcionales (porcentaje). Sin embargo, esto no se aplicará a las pérdidas relacionadas con el reparto entre las fases que se relacionan principalmente con los tipos de disolventes involucrados, sus volúmenes y la polaridad del analito.
10	41	No obstante, si es posible, se debe utilizar un método con más precisión. <del>Se debe participar en un programa de ensayos de aptitud si existen y son asequibles.</del> Las correcciones de recuperación deben aplicarse siguiendo los criterios establecidos en CAC/GL 37-2001.	Trasladar al párrafo 40, por lo general, la participación en ensayos de aptitud se utiliza para estimar la capacidad de un laboratorio para ejecutar un método (sobre todo por la estimación de la veracidad).

Página	Párrafo	Observación	Justificación
10	42	<p>Cuando sea conveniente, el sistema de detección puede calibrarse utilizando soluciones estándar en una matriz testigo <del>similar a la de la muestra a analizar</del> (soluciones estándar ajustadas a la matriz) lo cual <b>podrá</b> compensar los efectos de la matriz y <b>tiene</b> la interferencia aceptable, si la hay.</p>	<p>Las soluciones estándar a veces se preparan en un extracto de la matriz que no es similar al de la muestra a analizar pero que puede compensar los efectos de la matriz y tiene interferencia aceptable. La razón de ello es que a menudo no se dispone de una matriz similar o no es viable debido a la presencia de diferentes matrices en la misma secuencia. Por ejemplo, para análisis en cromatografía de gases otras matrices distintas a la matriz similar podrán compensar satisfactoriamente los efectos de la matriz.</p>
10	42	<p>Para obtener resultados precisos utilizando un modelo de adición de soluciones estándar es esencial garantizar una respuesta lineal en el intervalo de concentraciones investigadas. <b><u>Otra solución alternativa para compensar los efectos de la matriz puede ser la dilución de la muestra, siempre que la sensibilidad del detector sea suficientemente alta.</u></b></p>	<p>La dilución del extracto es generalmente el método más sencillo para compensar el efecto de la matriz si la sensibilidad del detector es suficientemente alta.</p>
10	43	<p>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. Por el momento, los errores graves (equivocaciones) son la mayor fuente de identificación errónea en los métodos basados en MS. Por esta razón, todas las medidas de aplicación reglamentaria requieren la confirmación del resultado a través de reextracción de una porción de ensayo repetida de la muestra original y reanálisis, utilizando preferiblemente diferentes químicas de preparación y/o análisis de muestras. <del>En las resoluciones normativas pueden estar en juego millones de dólares, relaciones internacionales, reputaciones de empresas y personales, y el laboratorio debe estar seguro de que todos los informes de infracciones de los residuos son correctos y válidos.</del></p>	<p>Este documento es una directriz con criterios de rendimiento para los métodos analíticos. Las consideraciones económicas no deben tenerse en cuenta.</p>

Página	Párrafo	Observación	Justificación
10	45	c.) los ratios de las zonas de pico de cada transición iónica deben corresponderse con los ratios de la(s) solución(es) estándar dentro de los criterios especificados. <del>Entre las opciones se encuentran el uso de <math>\pm 10\%</math> absoluto para una transición o el <math>\pm 20\%</math> absoluto para dos o más transiciones, o</del> Seguir los criterios expuestos en el Cuadro 2;	Dejar la elección entre el uso de $\pm 10\%$ absoluto para una transición o el $\pm 20\%$ absoluto para dos o más transiciones, <b>o</b> seguir los criterios expuestos en el Cuadro 2 confunde. Es mejor referirse sólo al cuadro 2.
11	45	d.) se debe demostrar que los testigos de reactivo y matriz están exentos de transferencia, contaminación e interferencias superiores a un nivel apreciable ( <b>&lt;30% LVL</b> );	Se debe especificar un criterio.
11	46	Cuadro 1: suprimir TOF en resolución de la unidad de masa  Cuadrupolar, trampa iónica, <del>el tiempo de vuelo (TOF)</del>	El tiempo de vuelo es un detector de alta resolución.
12	51	La base de datos de tiempos de retención se debe ajustar a las condiciones actuales. <del>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 0,2 minutos o el 0,2% del tiempo de retención relativa (RRT). Para tiempos de retención mayores 6 seg. es un intervalo adecuado</del>	El umbral del tiempo de retención dado aquí no coincide con el umbral dado en los párrafos 45 y 49.
14	Apéndice I	Soluciones estándar ajustadas a la matriz: soluciones estándar preparadas en un extracto de la matriz <del>similar al de la muestra a analizar</del> que <b>pueden</b> compensar los efectos de la matriz <b>y tienen interferencia aceptable</b> , si la hay.	Las soluciones estándar a veces se preparan en un extracto de la matriz que no es similar al de la muestra a analizar pero que puede compensar los efectos de la matriz y tiene interferencia aceptable. La razón de ello es que a menudo no se dispone de una matriz similar o no es viable debido a análisis de diferentes matrices en la misma secuencia. Por ejemplo, para análisis en cromatografía de gases otras matrices distintas a la matriz similar podrán compensar satisfactoriamente los efectos de la matriz.

## Japón

Japón agradece los esfuerzos de los Estados Unidos de América, China, la India y otros miembros del grupo de trabajo en la preparación del proyecto de documento. Nos gustaría presentar las siguientes observaciones específicas sobre el anteproyecto de directrices (Apéndice I).

### Observaciones específicas

#### **ÁMBITO DE APLICACIÓN, párrafo 3**

La última oración debe suprimirse ya que es demasiado específica para escribirla en el ÁMBITO DE APLICACIÓN y coincide con la descripción del párrafo 12, y los párrafos 33 a 35.

3. En este documento un MRM se define 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 sus propios requisitos específicos con respecto al rendimiento del método. ~~Para fines cualitativos, la validación del método conlleva el análisis de cada una de  $\geq 20$  diversas matrices testigo y matrices adicionadas al nivel de información para evaluar mínimamente las tasas de falsos positivos y negativos.~~

#### **D. Linealidad e intercepción, punto a., párrafo 16**

El punto a. en el párrafo 16 se debe sustituir por “Deben efectuarse determinaciones a tres o más concentraciones o determinaciones individuales a cinco o más concentraciones.” Para garantizar la concordancia con el párrafo 60 de las directrices de la OCDE (véase Ref-11 ENV/JM/MOMO (2007)17).

16. 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):

- a. ~~se debe disponer de al menos seis soluciones estándar de calibración~~ **Deben efectuarse determinaciones a tres o más concentraciones o determinaciones individuales a cinco o más concentraciones;**

#### **CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE LOS MÉTODOS PARA IDENTIFICACIÓN DE ANALITOS Y CONFIRMACIÓN, párrafo 43**

La segunda, tercera y cuarta oración del párrafo 43 deben suprimirse porque no son pertinentes para las características de rendimiento de los métodos analíticos de confirmación. En su lugar es necesario añadir la oración para clarificar algunas acciones recomendadas en el caso en que el método original no esté basado en espectrometría de masas u otra técnica sumamente específica, como se indica a continuación:

43. 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. ~~Por el momento, los errores graves (equivocaciones) son la mayor fuente de identificación errónea en los métodos basados en MS. Por esta razón, todas las medidas de aplicación regulatoria requieren la confirmación del resultado a través de reextracción de una porción de ensayo repetida de la muestra original y reanálisis, utilizando preferiblemente diferentes químicas de preparación y/o análisis de muestras. En las resoluciones normativas pueden estar en juego millones de dólares, relaciones internacionales, reputaciones de empresas y personales, y el laboratorio debe estar seguro de que todos los informes de infracciones de los residuos son correctos y validados.~~ **Puede ser necesario confirmación adicional en cada caso, por ejemplo, cuando el primer método es un inmonuensayo, o, cuando detectores selectivos que solo ofrecen especificidad limitada se acoplan con técnicas de cromatografía de gases y cromatografía líquida puesto que su uso, incluso en combinación con columnas de polaridad diferente, no proporciona identificación inequívoca.**

**Perú****OBSERVACIONES GENERALES:**

La Comisión Técnica sobre Residuos de Plaguicidas, acordó de manera colegiada, el de respaldar el Anteproyecto de directrices sobre criterios de rendimiento para métodos de análisis para la determinación de residuos de plaguicidas, el cual proporcionara a los miembros del Codex un documento en el que se expongan los métodos y criterios de rendimiento de las prueba de análisis multiresiduos para los residuos de plaguicidas en los alimentos.

**ESPECIFICAS:**

En relación al citado Anteproyecto, se manifiesta lo siguiente:

1. En el apartado H, sobre el Intervalo analítico (que ha sido tomado de Pure & Appl. Chem., 74(5), 2002; 835 – 855 ), esta comisión técnica considera que podría utilizarse la referencia del EURACHEM GUIDE - The Fitness for Purpose of Analytical Methods, que es más completa y se ubica en la página 27 (se adjunta el documento)
2. Una observación y/o consulta en el ítem 39, sobre los criterios de aceptabilidad de un método analítico cuantitativo: 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. A veces no es factible utilizar un método con más precisión; pero según el ítem 39 nos da entender que se puede aceptar recuperaciones promedios menores a 70%. Cuál sería el valor mínimo aceptable: 50 ó 60%, si se tiene buena precisión. ¿En el laboratorio de residuos del SENASA se tiene unos analitos como el Spinosad que obtienen una recuperación promedio de 51% y una precisión de 15%, podría considerarse aceptable?. Se tiene esa inquietud, debido a que en algunos documentos de la AOAC, nos indican que en un análisis rutinario podemos aceptar recuperaciones entre 50 a 140 %.

**Unión Africana**

- i) En el ámbito de aplicación del documento, párrafo 3, el enunciado "En este documento un MRM se define como un método capaz de determinar tres o más analitos de la misma clase química o de más de una clase de plaguicidas" debe suprimirse del documento, ya que se encuentra en la sección de definiciones. Además, el enunciado "Para fines cualitativos, la validación del método conlleva el análisis de cada una de  $\geq 20$  diversas matrices testigo y matrices adicionadas al nivel de información para evaluar mínimamente las tasas de falsos positivos y negativos" no debe incluirse en el ámbito de aplicación, ya que el concepto de la validación del método se discute en el cuerpo del documento, en la sección Validación del método.
- ii) La sección "Principios para la selección y validación de métodos" no figura en el índice. El segundo subtítulo "Determinación de los requisitos de los métodos" no está cubierto ni refleja el texto de los párrafos 4, 5 y 6. Por tanto, el subtítulo debe suprimirse o reformularse y puede decir "Criterios para la selección de los requisitos de los métodos".

Párrafo 6, el principio de la selección de los métodos debe ser descrito en el resumen; proponemos que se haga referencia a ENV/JM/MOMO (2007), si bien se desaconseja el uso de la palabra *discussed [en inglés]*.

La Unión Africana propone que el texto del párrafo 6 se sustituya por "**El(los) método(s) debe(n): tener la capacidad de determinar todos los posibles analitos que pueden incluirse en la definición de residuos (tanto para la evaluación de riesgos como cumplimiento); ser suficientemente selectivo(s) para que las sustancias que interfieren nunca superan el 30% del límite de cuantificación (LOQ) analítico; demuestre(n) recuperación y repetitividad aceptables; cubra(n) todos los cultivos, animales y piensos tratados.**"

JUSTIFICACIÓN: Este texto describe la selección del método y tiene su referencia en el documento de la OCDE ENV/JM/MOMO (2007).

Pese a que apreciamos la importancia de la competencia de los laboratorios involucrados en la importación y exportación de alimentos, el texto utilizado en la página 4 (párrafo 7 y 8) con respecto a la "Implementación de otras directrices de la Comisión del Codex Alimentarius" no está a la par con las directrices propuestas sobre los criterios de rendimiento específicos para los métodos de análisis para la determinación de residuos de plaguicidas en los alimentos. La directriz mencionada (CAC/GL 27 - Directrices para evaluar la competencia de los laboratorios de ensayo que participan en el control de las importaciones y exportaciones de alimentos) debe ser un prerrequisito de los laboratorios involucrados y no la base de los criterios de rendimiento para los métodos utilizados para la determinación de residuos de plaguicidas en los alimentos.

- iii) Proponemos que el párrafo 8 se cambie por "Los métodos se utilizarán en el marco del Sistema de gestión de calidad en los laboratorios, reconocido y aprobado, y de aceptación internacional, siguiendo una directriz como la Norma ISO/IEC 17025:2005 - Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de calibración y ensayo".

iv) En la sección de validación de métodos, proponemos que se proporcione una especificación completa que comprenda los parámetros en la validación de métodos (por ejemplo, recuperación, linealidad, calibración, selectividad/especificidad, repetitividad, reproducibilidad, efectos de la matriz y límite de cuantificación). Los elementos se abordan en otras partes del documento y sólo puede ser necesario hacer una reorganización que es muy pertinente para el transcurso de las directrices sobre criterios de rendimiento específicos para los métodos de análisis para la determinación de residuos de plaguicidas en los alimentos.

La Unión Africana desea subrayar, sin embargo, que las cuestiones pendientes en el documento deben reordenarse correctamente.

En vista de los cambios de redacción apoyamos el restablecimiento del Grupo de trabajo presencial durante la reunión para seguir mejorando el documento de directrices sobre criterios de rendimiento específicos para los métodos de análisis para la determinación de residuos de plaguicidas en los alimentos.