

# Capítulo I

## Conceptos básicos de validación de métodos analíticos

---

**Sandra Patricia Castro Narváez**  
Universidad Santiago de Cali  
0000-0002-2023-8935

**Jorge Castillo Ayala**  
Universidad Santiago de Cali  
0000-0002-4320-0761

**Alejandra Pineda Quintero**  
Universidad Santiago de Cali  
0000-0003-2725-1697



# Capítulo I:

## Conceptos básicos de validación de métodos analíticos

Sandra Patricia Castro Narváez  
Jorge Castillo Ayala  
Alejandra Pineda Quintero

**Resumen:** *Se presenta un acercamiento de los métodos de validación, los parámetros que se estiman en la misma y las posibles aplicaciones que representan para un laboratorio.*

**Palabras clave:** Precisión, exactitud, linealidad, límite de detección, límite de cuantificación.

**Abstract:** *an overview of the validation methods, the parameters estimated in it and the possible applications they represent for a laboratory are presented.*

**Keywords:** Precision, accuracy, linearity, limited detection, limited quantification.

## 1.1. Validación

La introducción de estándares de calidad, ha permitido que exista un mayor compromiso por parte de las empresas públicas y privadas hacia un manejo adecuado tanto de la documentación como de la selección y validación de métodos de análisis. Estos últimos, pueden ser logrados a partir de métodos estándar emitidos por instituciones acreditadoras o con lineamientos nacionales y/o internacionales que conllevan a la normalización, o pueden ser resultado de métodos modificados o métodos propios del laboratorio.

La validación es respuesta a un proceso experimental en el cual se establece un protocolo normalizado o no, en el cual un laboratorio evalúa la conveniencia de la respuesta analítica para el cumplimiento o no de los requerimientos metodológicos para la realización de una medición confiable y sensible de un analito [1].

Las validaciones son consideradas como métodos de decisión que mediante estudios estadísticos permiten establecer la aceptación o el rechazo de datos. Por lo general, las validaciones dan aportes desde la recopilación de la mayor cantidad de información histórica realizada en un laboratorio (validación retrospectiva) en condiciones idénticas o en la propuesta de un método para las necesidades que proyecta futuras mediciones (validación prospectiva). En el caso que se siga un protocolo establecido por una entidad de control se le denomina validación de verificación, suele estar acompañado de ensayos que corroboran con patrones previamente determinados e incluso permite establecer los alcances del método con respecto a otros laboratorios (pruebas interlaboratorio) [2].

En el proceso de validación se determinan parámetros de desempeño de los equipos dentro de un rango de especificaciones acorde a las necesidades y a las pruebas de ensayo; se debe establecer que los mismos funcionan correctamente y que sus respuestas están asociadas a errores aleatorios y no sistémicos, para ello es garantía tener equipos calibrados y finalmente contar con personal competente y calificado en la ejecución de las pruebas [3].

El diseño experimental que sustenta la confianza del método a validar debe tener en cuenta: el tipo de muestra que se analiza,

posibilidades de interferentes en la misma para una analito en particular, los parámetros a tratar en caso de ser un nuevo método, la cantidad de análisis que deben ser representativos y acordes a la exigencia y dificultad que demande el análisis, la cantidad de analistas que corroborarían la repetibilidad entre ellos, los insumos de materiales que suelen estar asociados a las exigencias de la prueba, la documentación para la trazabilidad de los ensayos y finalmente la generación de un informe de validación que debe ser revisado y aprobado por una persona diferente a la encargada del procedimiento de validación [4].

Entre las aplicaciones que se tienen de la validación se pueden citar el control de los datos que sirven para el diseño y control de calidad en el seguimiento de variables en diferentes procesos, por ejemplo cumplimiento de normas ISO/IEC 17025, ISO 15189, ISO 14000, etc. De igual manera, contribuye en el conocimiento más explícito de las características y capacidades que se tienen del método para la toma de correctivos que estén asociadas con sus limitaciones o sus potencialidades. Finalmente, un método validado estima con confianza la incertidumbre de la medición y lo contrarresta con estimadores estadísticos para establecer su significancia [5].

## **1.2. Tipos de validación**

### ***1.2.1. Validación prospectiva***

Se realiza cuando la verificación del cumplimiento de las condiciones establecidas para un proceso o método analítico, se lleva a cabo antes de la comercialización del producto. Este tipo de validación se aplica cuando se elabora un nuevo método analítico. Es típico en los laboratorios de investigación y desarrollo, y se realiza de acuerdo con un producto [6].

### ***1.2.2. Validación retrospectiva***

Se realiza cuando la idoneidad del proceso o método analítico, se basa en la garantía constatada a través de los datos analíticos del producto ya comercializado. Se aplica a métodos no validados previamente y de los que tiene una amplia historia de resultados. Este tipo de validación se aplica para métodos como por ejemplo: cromatografía líquida, métodos espectrofotométricos y de volumetría [7].

### ***1.1.3. Revalidación***

La introducción de un cambio que pueda alterar la idoneidad del método analítico establecido por la validación, podrá exigir una nueva, es decir, una revalidación total o parcial de dicho método analítico [8]. Los criterios a estudiar se deciden en función del tiempo de cambio efectuado.

Entre los motivos que exigen una nueva validación están:

- Cambios importantes en la matriz del producto
- Cambios importantes en el método analítico
- Cambios en las especificaciones.

### **1.3. ¿Por qué validar?**

El impacto de las validaciones es innumerable, dada la certeza de las mediciones o metodologías o procesos que propone. Cada día se realizan millones de pruebas en diferentes laboratorios de todo el mundo que portan el distintivo de haber sido validadas, y son de fácil entendimiento dada la cercanía asociada a los datos que producen. La validación está asociada con incontables aplicaciones tales como la valoración de formulaciones farmacéuticos [9], apoyo a la salud [10, 11], controles ambientales [12,14], alimentos [15], composición de materiales [16], análisis forense[17] entre otros, que requieren estar avalados por metodologías analíticas con compromiso importante de los resultados para la toma de decisiones.

La validación de un método analítico, garantiza la calidad del producto objeto de estudio, y es necesario porque:

- Proporciona un alto grado de confianza, seguridad en el método analítico y en la calidad de los resultados.
- Permite un conocimiento profundo del método, así como de sus características de funcionamiento. Este conocimiento proporciona seguridad en el método analítico que ha sido validado, el cual se traduce en la disminución del número de fallas, repeticiones, y por consiguiente ahorro de costos asociados, para dar cumplimiento con los plazos previsto de análisis.

- Las validaciones permiten establecer rendimiento de los métodos, estiman incertidumbres que fomenta la mejora continua de los procesos en una empresa.

Dependiendo de los propósitos asociados con la validación, se pueden encontrar muchas propuestas que apoyan la normalización de los análisis realizados. Ejemplo de ello: en algunas industrias se requiere determinar un ingrediente valioso, o indispensable en un producto que permita establecer si cumple especificaciones propias o de organismos reguladores [18]. En otras iniciativas, se establece si hay alguna sustancia que su presencia desestime la calidad de un producto o fuentes naturales, tales como la contaminación debida por un agente químico [19].

Los procesos de validación se adquieren gran relevancia y aplicación cuando la prueba hace parte del estudio de muchas muestras, para nuevas metodologías analíticas producto de investigaciones que serán implementadas en un sistema innovador, para la revisión permanente de los controles de calidad en los procesos de fabricación de muchos artículos, en diferentes referencias pero con similitud de calidades referidas, realizar mediciones de interlaboratorio de tal manera que los métodos sean reproducibles cuando son analizados por diferentes analistas, equipos, días, condiciones ambientales, etc. [20].

#### **1.4. Parámetros de validación de métodos analíticos**

La principal herramienta de los métodos de validación son las teorías estadísticas. En el caso de análisis de muestras químicas la quimiometría, entendida como la disciplina de la química que utiliza las matemáticas, la estadística y métodos lógicos para seleccionar, proponer y/o evaluar procedimientos y experimentos que tienen inmersos estudios con compuestos químicos [21-23].

En la validación es preciso seleccionar el método analítico que permita establecer una respuesta entre las concentraciones del analito con respecto a una señal (ejemplo señal óptica, acústica, electroquímica, física, etc.). De igual manera, es ineludible valorar la pertinencia de la señal con respecto a parámetros que influyen en su determinación como temperatura, conductividad, pH, tiempo, etc. [24]. Las características de desempeño del método analítico se expresan en función de los siguientes parámetros:

### ***1.4.1. Sensibilidad y selectividad***

La sensibilidad de un método está asociada a la relación que puede medir el método entre la variable dependiente con respecto a la independiente; en términos de la curva de calibración se describe como la pendiente. Pendientes altas implican una mejor respuesta analítica para una cantidad de sustancia.

La selectividad está asociada con la capacidad que tiene el método para cuantificar o cualificar un analito en presencia de interferentes que trae la muestra (de matriz) o de insumos suministrados al método de análisis. Las pruebas de selectividad generalmente están asociadas en la comparación de las pendientes obtenidas de las curvas de calibración normal con las curvas de adición estándar, en esta última se adiciona en cada estándar una cantidad exacta de la muestra para que los aportes dados por la matriz sean corregidos.

En otras ocasiones se adicionan diferentes analitos con características similares con objeto de análisis y con el fin de establecer la capacidad que tiene el método y el equipo para resolver la señal de manera independiente. Para ello se realiza un protocolo básico de análisis de blanco, muestra y muestra dopada con estándar del analito y con estándares de posibles interferentes. Si se encuentran diferencias significativas deberán ser identificadas y en lo posible eliminadas.

### ***1.4.2. Linealidad***

Es la capacidad de un ensayo para proporcionar resultados que se correlacionan directamente (o por medio de transformaciones matemáticas) ajustadas a la concentración de analito en la muestra dentro de un rango establecido. Se determina a partir de la construcción de curvas de calibración, sean de índole normal o por adición estándar. Los parámetros de calidad que evalúan la linealidad son: desviación estándar de la regresión, coeficiente de correlación, coeficiente de determinación [25].

La prueba  $t$  de Student de dos colas evalúa la correlación entre la variable dependiente y la independiente asumiendo un valor máximo de uno (1), que equivaldría al 100% de la correlación. El valor de  $t$  calculado se obtiene mediante la siguiente ecuación:



$$t_{Calc} = \frac{|r| \cdot \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Donde:

$r$  es el coeficiente de correlación

$n$  es el número de datos utilizados en la curva de calibrado.

La prueba t se compara con valores establecidos ( $t_{crit}$ ) para diferentes grados de confianza, en metodologías normalizadas se espera que el grado de significancia no sea inferior al 95%. Se parte de dos hipótesis:  $H_0$  o hipótesis nula en la cual se estima que no existe correlación entre las dos variables (dependiente e independiente) y una hipótesis alterna  $H_1$ , en la cual si existen correlación. Si, el valor del  $t_{calc}$  es mayor que el valor del  $t_{crit}$  por lo tanto se acepta la  $H_1$ . [26]

### 1.4.3. *Precisión*

La precisión corresponde al grado de concordancia entre una serie de mediciones analíticas obtenidas en igualdad de condiciones a partir de una misma muestra representativa o de referencia. La precisión mide el error aleatorio o indeterminado de un análisis. Los parámetros de calidad de la precisión son la desviación estándar absoluta, la desviación estándar relativa, la desviación estándar relativa de la media, el coeficiente de variación y la varianza. Dentro de los criterios de precisión se resaltan aquellas obtenidas por la repetibilidad, asociada con la variación de las medidas realizadas en un mismo día y la reproducibilidad de aquellas que se realizan en días diferentes [27]. La expresión matemática que representa la variabilidad depende de la suma de las dos varianzas:

$$S_R^2 = S_r^2 + S_L^2$$

$$S_L^2 = \frac{S_R^2 - S_b^2}{-\bar{n}}$$

Dónde:

$S_L^2$ : Estimado de la varianza entre laboratorios, o también, se puede expresar como la varianza sistemática.

$S^2_w$ : Varianza intralaboratorio, (varianza “dentro de” analistas).

$S^2_r$ : Media aritmética de  $S^2_w$  y es el estimado de la varianza de repetibilidad, (varianza “entre” analistas) estima si existen errores típicos o por aleatoriedad.

$S^2_R$ : Estimado de la varianza por reproducibilidad, que es la suma de las varianzas dentro  $S^2_w$  y entre  $S^2_L$  analistas.

La deducción matemática que se presenta a continuación establece la contribución de los errores posibles.

$$\begin{aligned}
 S_R^2 &= S_r^2 + S_L^2 \\
 S_b^2 &= S_r^2 + \bar{n}S_L^2 \\
 S_r^2 &= S_b^2 - \bar{n}S_L^2 \\
 S_R^2 &= (S_b^2 - \bar{n}S_L^2) + S_L^2 \\
 \text{Ahora;} \\
 (S_R^2 - S_b^2) &= -\bar{n} \cdot (S_L^2) \\
 S_L^2 &= \frac{(S_R^2 - S_b^2)}{-\bar{n}}
 \end{aligned}$$

Donde  $\bar{n}$ , es el promedio de  $n$  mediciones realizadas entre grupos y  $S^2_b$  es la varianza de la pendiente.

#### 1.4.4. *Exactitud*

La exactitud expresa la proximidad o el grado de identidad entre el valor analítico obtenido por una metodología con respecto a la medida, que es aceptado convencionalmente como valor verdadero o un valor de referencia y el valor experimentalmente encontrado. *La exactitud* garantiza la ausencia de errores sistemáticos. La exactitud se expresa como porcentaje de recuperación en la valoración de una cantidad conocida de analito, añadida sobre la muestra o como la diferencia entre la media obtenida y el valor aceptado como verdadero junto a los intervalos de confianza [28]. Experimentalmente se obtiene

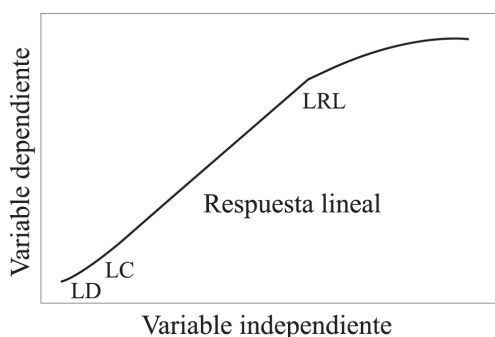
agregando una cantidad conocida de un estándar de referencia a una muestra conocida y comparar los resultados con respecto al valor recuperado con las mediciones analíticas.

$$\% \text{ Recuperación} = \frac{\bar{x}}{\mu} \times 100$$

$$\text{Diferencia o sesgo} = \bar{x} - \mu$$

### ***Rango e intervalo de concentración útil***

El intervalo de concentración útil de un método analítico es el que se comprende entre la concentración más pequeña con la que pueden realizarse medidas cuantitativas (límite de cuantificación) hasta la concentración a la que la curva de calibrado se desvía de la linealidad (límite de respuesta lineal), como lo muestra la siguiente Figura:



**Figura 1.1.** Esquema del intervalo lineal

LC: Límite cuantificación

LD. Límite Detección

LRL. Límite Respuesta lineal

**Fuente:** Elaboración propia

#### ***1.4.5. Límite de detección***

Existen varias formas de establecer el límite de detección, algunas asociadas con la desviación del blanco y otras relacionadas con las curvas de calibración. Pero en general, este parámetro está asociado con la cantidad mínima que da señal sobre la existencia del analito en la muestra, este valor no necesariamente debe ser cuantificable [22].

La siguiente ecuación establece que el límite de detección corresponde a tres veces la desviación estándar del blanco,  $S_b$ , con respecto a la señal del mismo (b).

$$LD: k \frac{S_b}{b} \quad k = 3$$

Determinada a partir de la curva de calibración se tiene:

$$LD = \frac{p + 3q}{b} \times \frac{1}{\sqrt{n}}$$

Donde  $p$  es la señal de la variable dependiente para el blanco y  $n$  el número de repeticiones de la medición.

#### **1.4.6. Límite de cuantificación**

Es la mínima cantidad de analito en la muestra que se puede cuantificar bajo las condiciones experimentales, se obtiene de los resultados de la curva de calibración. A nivel estadístico se considera que está asociada con diez veces la relación de la desviación estándar de la señal del blanco [4]. De manera análoga al límite de detección se tiene:

$$LC: k \frac{S_b}{b} \quad k = 10$$

Entonces, desde la curva de calibración:

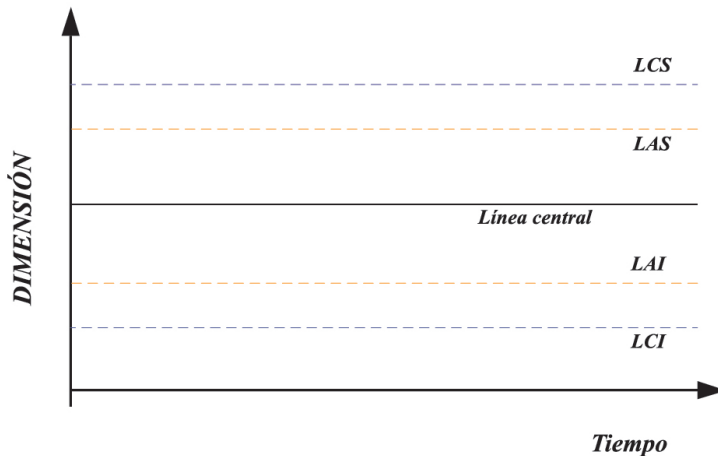
$$LC = \frac{p + 10q}{b} \times \frac{1}{\sqrt{n}}$$

#### **1.4.7. Cartas de Control**

Se puede definir una carta de control como un método gráfico para evaluar si un proceso está o no en un estado de control estadístico, es decir, cuando solo actúan causas comunes o aleatorias, inherentes a cualquier proceso que pueden reflejar la existencia o no de tendencias dependientes del tiempo [21, 23, 29].

Como lo muestra la Figura 1.2, la carta de control consiste en una línea central (en este caso el promedio de los datos obtenidos) y cuatro pares de líneas límites espaciadas por encima y por debajo de la línea central. Un par se denomina límite de aviso superior (L.A.S) y límite de aviso inferior (L.A.I); y el otro par, límite de control superior (L.C.S) y límite de control inferior (L.C.I); se determina de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \text{L.A.S: } & X + 2s; 95\% & \text{L.A.I: } & X - 2s; 95\% \\ \text{L.C.S: } & X + 3s; 95\% & \text{L.C.I: } & X - 3s; 95\% \end{aligned}$$



**Figura 1.2.** Carta de Control Típica  
Fuente: Elaboración propia



## 1.5. Referencias

- [1]. Di-Zio, M. et al. *Methodology for data validation* 1.0. Essnet Validat Foundation. 2016.  
[https://ec.europa.eu/eurostat/cros/system/files/methodology\\_for\\_data\\_validation\\_v1.0\\_rev-2016-06\\_final.pdf](https://ec.europa.eu/eurostat/cros/system/files/methodology_for_data_validation_v1.0_rev-2016-06_final.pdf)
- [2]. Taverniers, I., De Loose, M., Van-Bockstaele, E. 2004. Trends in quality in the analytical laboratory. II. Analytical method validation and quality assurance. *Trends in Analytical Chemistry*, 23, 8.
- [3]. Chan, Ch., Lam, H., Lee, Y., Zhang, X-M. ED. Analytical method validation and instrument performance verification. Wiley & Sons, Inc. New Jersey. 2004. pp 1-84.
- [4]. Ravisankar, P., Navya, Ch-N., Pravallika, D., Navya-Sri, D. 2015. A Review on Step-by-Step Analytical Method Validation. *Journal of Pharmacy*. 5, 10, 7-19
- [5]. Magnusson, B., Ornemark, U. ED. Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics. 2 ed. 2014. 69p.
- [6]. Giraldo, G. 1999. Validación de métodos analíticos de laboratorio. *Revista Departamento de Ciencias*. Universidad nacional de Colombia, Sede Manizales.  
<http://bdigital.unal.edu.co/51131/1/validaciondemetodosanaliticosde laboratorio.pdf>
- [7]. Ríos, J.J, Kayali, M., Polo, L-M., 2013. A New SPME Thermal Desorption Interface for HPLC. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*, 3, 219-226.
- [8]. Vinagre, J. Calidad de métodos analíticos. Capítulo 13, En: *Producción y manejo de datos de composición química de alimentos en nutrición*. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Chile. 1997. pp. 137-146.  
<http://www.fao.org/tempref/docrep/fao/010/ah833s/AH833S07.pdf>

[9]. Garzón, G., Popayán, M. 2008. Estandarización de un método analítico por cromatografía líquida de alta eficiencia para la cuantificación de carbamazepina en tabletas. *El Hombre y la Máquina*. 30. 130-137.

<file:///C:/Users/Santiagomontes/Downloads/Articulo11HM-30.pdf>

[10]. González, B., et al. 2009. Validación y verificación de métodos de laboratorio aplicados al Banco de Sangre. *Rev Mex Med Tran*, 2, 1, 20-29.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2009/mt091d.pdf>

[11]. Manual Acuático de la OIE. 2012. Principios y métodos de validación de las pruebas de diagnóstico de las enfermedades infecciosas.

[http://www.oie.int/esp/normes/fmanual/1.1.02\\_VALIDATION.pdf](http://www.oie.int/esp/normes/fmanual/1.1.02_VALIDATION.pdf)

[12]. Burgos, C., Estrada, P. 2016. Validación de un método analítico para la determinación de aluminio residual en agua potable mediante espectrofotometría visible. *Revista Nova*, 2, 56-65.

[13]. Vitale, F., Worsøe, L., Chonchúir, G. Handbook of fish age estimation protocols and validation methods. International Council for the Exploration of the Sea. Copenhagen. 2019. 181 p

[14]. Parshionikar, S., et al. Method Validation of U.S. Environmental Protection Agency (EPA) Microbiological Methods of Analysis. *EPA*, 2016, 78p

[15]. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Taller subregional sobre aseguramiento de calidad y validación de metodología para análisis químicos. Bogotá. 2005. 85p.

[http://www.fao.org/tempref/GI/Reserved/FTP\\_FaoRlc/old/prior/comagric/codex/rla3013/pdf/metodo.pdf](http://www.fao.org/tempref/GI/Reserved/FTP_FaoRlc/old/prior/comagric/codex/rla3013/pdf/metodo.pdf)

[16]. Ferreira, J. Parts Life Cycle Activities on Automotive Industry. The 4th International Federation of Automatic Control Conference on Management and Control of Production and Logistics, Sibiu – Romania. 2007. 471-474.



- [17]. Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el Delito. 2010. Directrices para la validación de métodos analíticos y la calibración del equipo utilizado para el análisis de drogas ilícitas en materiales incautados y especímenes biológicos. New York. 2010. pp 1-76.  
[https://www.unodc.org/documents/scientific/Validation\\_Manual\\_STNAR41\\_Ebook\\_S.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Validation_Manual_STNAR41_Ebook_S.pdf)
- [18]. AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary. 1994.
- [19]. Guía EURACHEM. Analíticos Adecuados a su Propósito Centro Nacional de Metrología. Métodos. 1998. 69p.  
[http://cmap.upb.edu.co/rid=1SR8GPHG4-27FVCZV-15M/\\_Eurachem-Guia-Validacion-CNM-MRD-030-2da-Ed.pdf](http://cmap.upb.edu.co/rid=1SR8GPHG4-27FVCZV-15M/_Eurachem-Guia-Validacion-CNM-MRD-030-2da-Ed.pdf)
- [20]. Gunzler, H., Williams A. *Handbook of Analytical Techniques*. Wiley-VCH.. Weinheim, Alemania, 2001. pp 23-36
- [21]. Gunzler, H., Williams A. *Handbook of Analytical Techniques*. Wiley-VCH.. Weinheim, Alemania, 2001. pp 37-61.
- [22]. Miller, J., Miller, J. Estadística y Quimiometría para Química Analítica. 4 ed. . Madrid: Pearson Education S.A. 2002. 296p.
- [23]. Dimitrov, D-M. *Statistical Methods for Validation of Assessment Scale Data in Counseling and Related Fields*. Alexandria: American Counseling Association. 2012. pp 69-142.
- [24]. Eurolab España. Morillas P.P., et al. Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos – Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados. 1 ed. 2016. 66p.  
[https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV\\_guide\\_2nd\\_ed\\_ES.pdf](https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV_guide_2nd_ed_ES.pdf)
- [25]. 20. SERNAPESCA. Manual de Inocuidad y Certificación. Guía de Validación de Métodos Analíticos. 2018. 74p.  
[http://www.sernapesca.cl/sites/default/files/f59\\_guia\\_de\\_validaciones\\_de\\_metodos\\_analiticos\\_08.02.18.pdf](http://www.sernapesca.cl/sites/default/files/f59_guia_de_validaciones_de_metodos_analiticos_08.02.18.pdf)

[26]. Mcpolin, O. Validation of analytical methods for pharmaceutical analysis. Northern Ireland: Mourne Training Service. 2009. 141p.

[27]. Ministerio de Salud y Protección Social - Colombia. Lineamientos Técnicos para la Estandarización y Validación de Métodos de Ensayo. 2014. 54p.  
<http://www.saludcapital.gov.co/CTDLab/Publicaciones/2015/Lineamiento%20montaje%20estandarizacion%20y%20validacion.pdf>

[28]. Ministerio de Agricultura - Chile. Implementación del Sistema para la Validación de los Métodos de Análisis y Mediciones de Laboratorio en Suelos y Lodos. 2007. 22p.  
[https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/GUIA\\_VALIDACION\\_LABORATORIOS.pdf](https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/GUIA_VALIDACION_LABORATORIOS.pdf)

[29]. Thompson, M., Ellison, S., Wood, R. IUPAC Technical Report. 2002. Harmonized guidelines for single laboratory validation of methods of analysis. *Pure Appl. Chem.*, 74, 5, 835–855.