

CONTROL DE CALIDAD DE LOS
ENSAYOS

Obras Sanitarias del Estado

Sistema Integrado de Gestión
de Laboratorios (SIGLA)**1. OBJETIVO / ALCANCE**

Establecer un procedimiento para la realización de las actividades de control de calidad de los ensayos, los cuales complementan las especificaciones de aseguramiento de la calidad señaladas en los métodos analíticos con la finalidad de obtener resultados de precisión y sesgo conocidos.

El presente procedimiento se aplica a todos los ensayos de la Gerencia de Gestión de Laboratorios.

2. REFERENCIAS

- Norma UNIT-ISO-IEC 17025 – Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración
- Norma UNIT-ISO 9001– Sistemas de Gestión de la Calidad – Requisitos.
- Norma UNIT-ISO 7870-2– Control Charts – Part 2: Shewhart control charts
- Procedimiento de gestión PG.GL.CC.04 – Tratamiento de no conformidades, sugerencias, quejas, reclamos y acciones correctivas, preventivas y de mejora.
- AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION. Standard Methods for the Examination of Water. Washington, APHA, Parte (1000).
- IUPAC Compendium of Analytical Nomenclature, Orange Book. Third Edition.
- Procedimiento de Gestión PG.GL.AC.02 – Procedimiento General de Validación de métodos de ensayo.
- JCGM 200:2012 International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM) 3rd edition 2008 version with minor corrections. BIPM.
- ISO Guide 30 Terms and definitions used in connection with reference materials.
- Procedimiento de Gestión PG.SE.02 – Procedimiento de Seguridad
- Norma ISO Guide 35 Reference materials – General and statistical principles for certification.
- Norma ISO Guide 31 Reference materials – Contents of certificates and labels.
- Norma ISO/IEC 17043 – Conformity assessment – General requirements for proficiency testing.
- OUADOC016 – Trazabilidad
- Guía para Análisis de Causa de Resultados No Conformes - RLAU

3. DEFINICIONES

Exactitud: “La cantidad referida a las diferencias entre la media de una serie de resultados o un resultado individual y el valor el cual se acepta como valor verdadero o correcto para la cantidad medida.”[IUPAC Compendium of Chemical Technology]

Elaborado por:
Proyecto SIGLA –
Subgrupo 1

Revisado por:
Gianella Bonari
Adriana Servetti

Aprobado por:
Rita Caristo

CONTROL DE CALIDAD DE LOS
ENSAYOS

Obras Sanitarias del Estado

Sistema Integrado de Gestión
de Laboratorios (SIGLA)

Sesgo: La diferencia entre el valor promedio de los resultados de prueba y un valor de referencia aceptado.

Material de Referencia (MR): Material o sustancia en la cual uno o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y bien definidos como para ser utilizados en la calibración y/o ajuste de equipos, en la evaluación de un método de medición (estándar de control de laboratorio, CE) o para asignar valores a otros materiales.

Nota: El término "material de referencia" se refiere a materiales que a menudo se llaman patrones de medición, por ejemplo las sustancias químicas utilizadas para fines de calibración o identificación. [ISO/IEC Guide 30]

Material de Referencia Certificado (MRC): Material de referencia que está acompañado por un certificado, en el cual una o más de los valores de sus propiedades están certificados por un procedimiento que establece su trazabilidad a la realización precisa de la unidad en la cual se expresan los valores de la propiedad y para la que cada valor certificado está acompañado por una incertidumbre a un nivel de confianza establecido. [ISO/IEC Guide 30].

Según la definición de la guía ISO 30 la principal diferencia entre un material de referencia (MR) y un material certificado (MRC) es el certificado asociado al MRC emitido por un organismo competente, el cual garantiza que el MRC sea desde el punto de vista práctico, la mejor referencia en la verificación de la trazabilidad de un método analítico. (OUADOC016).

Precisión: Mide el grado de concordancia de las cantidades de réplicas de un análisis de una muestra, usualmente es expresada como la desviación estándar.

Aseguramiento de la Calidad: Es el plan de operación definido por el laboratorio donde se especifica las medidas usadas para obtener datos de precisión y sesgo conocido.

Control de Calidad: Es el conjunto de medidas dentro de una metodología analítica para asegurar que el proceso está bajo control.

Estado de control estadístico: estado de un proceso de medición cuyas mediciones, cuando son obtenidas bajo condiciones experimentales definidas, se comportan como muestras aleatorias tomadas de una distribución estable en el tiempo y caracterizada por un valor medio y una dispersión fijas.

Gráficos de Control: Representación gráfica de los resultados de ensayo en función del tiempo o secuencia de medida, en conjunto con los límites dentro de los cuales se espera que se encuentren los resultados de ensayo cuando el sistema está en estado de control estadístico.

Es una herramienta estadística muy útil para evaluar la estabilidad de un proceso en el tiempo y determinar si el proceso está bajo control o presenta fluctuaciones considerables (proceso fuera de control). Permiten demostrar que el sistema analítico está en

CONTROL DE CALIDAD DE LOS
ENSAYOS

Obras Sanitarias del Estado

Sistema Integrado de Gestión
de Laboratorios (SIGLA)

conformidad con los procedimientos de trabajo implantados para su determinación, siendo de gran utilidad para el analista como mecanismo para minimizar errores analíticos y permitir generar datos con la mejor precisión y sesgo posibles.

Desviación estándar (s): Si se analiza la misma muestra infinitas veces la frecuencia de los resultados de la misma se distribuiría según la llamada curva Normal o campana de Gauss. Esta curva queda definida por la media de los resultados y la desviación estándar (s). Si no hay errores sistemáticos la media es el valor verdadero y la desviación estándar representa la dispersión de los resultados, o sea el error aleatorio.

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

La siguiente tabla indica las proporciones de los resultados que caen entre múltiplos de la desviación estándar:

Múltiplos de "s"	% de resultados que caen dentro del...
$\pm 1 s$	68,3 %
$\pm 2 s$	95,45 %
$\pm 3 s$	99,7 %

Esto es: el 99.7 % de los resultados caen dentro de la media ± 3 desviaciones estándares.

Desviación estándar relativa: Es una medida de dispersión que está definida por la siguiente fórmula:

$$RSD = 100 s / \bar{x}$$

RSD: Relative Standard Deviation

$\bar{x}$: promedio

Este indicador sirve para comparar precisiones de los resultados que tienen diferentes unidades o magnitudes, y resultan importantes en el cálculo de propagación de errores.

Error: El error de un resultado analítico es la diferencia entre el resultado obtenido y el valor verdadero. Se define como "la diferencia entre un valor medido de una magnitud y un valor de referencia". Puede clasificarse en aleatorio o sistemático:

a) **Error aleatorio:** es el componente del error de medida que, en mediciones repetidas varía de manera impredecible.

Así, análisis repetidos de una muestra homogénea no dan resultados idénticos sino que presentan una mayor o menor dispersión. Esta dispersión es llamada error aleatorio.



Los resultados aleatorios son causados por variaciones de distintos factores como por ejemplo la variación del tiempo de las reacciones químicas, contaminación, fluctuaciones del instrumento, variaciones entre analistas, etc.

Los errores aleatorios están siempre presentes y se necesitan generalmente técnicas estadísticas para poder determinarlos. Este tipo de errores provocan que los resultados individuales difieran uno del otro de manera que caigan a ambos lados del valor medio.

b) **Error sistemático** (o error no aleatorio): es el “componente del error de medida que, en mediciones repetidas permanece constante o varía de manera predecible”. Está indicado por la tendencia del resultado a ser mayor o menor que el valor real. Los errores sistemáticos pueden disminuirse o eliminarse por correcciones siempre que éstos sean conocidos. Este tipo de error provoca que todos los resultados sean erróneos en el mismo sentido. El error sistemático total –o su estimación– es denominado Sesgo.

Fortificación: Es la adición de una cantidad de analito de interés, sobre una muestra problema. La cantidad añadida puede ser conocida dependiendo de la aplicación.

Rango: Amplitud máxima entre los replicados en valor absoluto. En el caso de análisis por duplicado es la diferencia entre ambos resultados.

Rango normalizado: Es el cociente entre el rango y el promedio de los replicados, expresado en porcentaje.

Replicado: Repetición de todo el ensayo para determinar un mismo analito en 2 o más porciones de una misma muestra.

Soluciones de Control: Es una solución de uno o más analitos de interés cuyas concentraciones son conocidas.

Subgrupo racional: valores que corresponden a la muestra, usualmente inmediatos en el tiempo, que presentan la mínima variabilidad intrasubgrupo y la máxima intergrupos.

Veracidad (sesgo): Es la proximidad entre la media de un número infinito de valores medidos repetidos y un valor de referencia (VIM 2.14). La veracidad de medida está inversamente relacionada con el error sistemático pero no está relacionada con el error aleatorio. No debe confundirse el término “veracidad” con “exactitud”.

4. RESPONSABILIDADES

Jefes de División de la GGL (Química y Biología):

Asegurar la implementación del procedimiento de Control en Calidad en los métodos de ensayo analítico.

Jefes de los Laboratorios y Analistas Técnicos:

CONTROL DE CALIDAD DE LOS
ENSAYOS

Obras Sanitarias del Estado

Sistema Integrado de Gestión
de Laboratorios (SIGLA)

Supervisar la correcta elaboración e implementación de los controles de calidad analítica. Revisar los registros de control de calidad para cada método de ensayo con la finalidad de verificar que sus resultados tienen una precisión y sesgo aceptable y mejorar en conjunto el funcionamiento del mismo.

Analistas de los Laboratorios:

Cumplir estrictamente con el procedimiento de Control de Calidad Analítica y completar los registros necesarios para cada análisis realizado.

5 DESARROLLO

Se utilizan reactivos de la calidad adecuada a la determinación que se va a realizar de acuerdo a las especificaciones técnicas correspondientes.

El etiquetado de las soluciones se realiza de acuerdo a los lineamientos del Procedimiento de Seguridad PG.SE.02.

Para la preparación de medios de cultivo, soluciones y tampones (buffers), se utiliza agua destilada, desionizada, de ósmosis inversa o ultrapura según corresponda a cada método de ensayo. Este insumo, debe ser sometido a controles periódicos que aseguren su calidad (conductividad, pH y contaminación microbiana), llevando registro actualizado de los mismos.

Material de Referencia (MR):

Cada laboratorio o área evalúa la adecuación y aptitud al uso de un material de referencia y escoge el material disponible más apropiado, explicando y justificando dicha selección.

El material seleccionado como control interno debe cumplir con los siguientes requisitos:

- estabilidad en el tiempo (o en un lapso adecuado) respecto de la propiedad medida;
- uniformidad (las variaciones de propiedades de muestra a muestra se sumarán a la dispersión producida por el proceso de ensayo y resultarán en una sobre estimación de las incertidumbres de medida);
- igual o similar naturaleza a la de las muestras ensayadas (para evitar posibles influencias de la matriz del material u otras condiciones del ensayo);
- disponibilidad en grandes cantidades (si el producto es consumido en el ensayo);
- valor verdadero conocido, si se pretende además evaluar la sesgo con el mismo gráfico.

Material de Referencia Certificado (MRC):

El parámetro clave asociado con el valor asignado al MRC es la incertidumbre y la confiabilidad de la estimación de incertidumbre, por lo tanto se recomienda su uso para la realización de las validaciones y el cálculo de la incertidumbre del método.

CONTROL DE CALIDAD DE LOS
ENSAYOS

Obras Sanitarias del Estado

Sistema Integrado de Gestión
de Laboratorios (SIGLA)

Cada laboratorio o área mantiene un listado general de los MRC que dispone, indicando para cada material, fecha de ingreso, lugar de almacenamiento, personal autorizado para su uso, tiempo de vigencia y vencimiento. Se dispone además de un registro de uso de los mismos.

Contenido del Certificado de un Material de Referencia Certificado (MRC):

Nota: Preferentemente cumplir la Guía ISO Guide 31 y presentar un informe que cumpla con la Guía ISO Guide 35. Puede considerarse como alternativa que el proveedor proporcione evidencia del cumplimiento con informes técnicos, especificaciones comerciales, documentos en publicaciones u otros.

Contenido del certificado:

- Nombre y dirección del organismo que emite el certificado
- Título del documento
- Nombre del material
- Código y número de lote
- Descripción del MRC (debe ser lo más parecido posible, tanto en la composición de la matriz como en el valor de la propiedad a determinar, a las muestras reales que serán analizadas).
- Uso probable.
- Instrucciones para el uso correcto.
- Condiciones de transporte, manejo y almacenamiento.
- Nivel de homogeneidad.
- Valores certificados y sus incertidumbres.
- Trazabilidad (debe ser trazable a patrones de referencia nacionales o internacionales).
- Valores obtenidos por los laboratorios individuales o diversos métodos.
- Fecha de certificación.
- Período de validez (debe ser estable durante las condiciones de envío, y el usuario debe conocer durante cuánto tiempo permanece estable el MRC desde su recepción y desde que se abre el recipiente).
- Nombre y firma de los oficiales que certifican

Actividades de Control de Calidad de los ensayos integrados en este procedimiento:

Para la demostración de control estadístico de los procesos de medición:

- Gráficos de Control.
- Análisis de Blancos.
- Análisis de Estándares de Control.
- Análisis de Replicados.
- Recuperación de Adiciones Conocidas.



- Verificación periódica del límite de detección y cuantificación.

Las no conformidades detectadas durante las actividades de control de calidad, las acciones correctivas emprendidas y la verificación de la eficacia de las mismas se registran de acuerdo al Procedimiento de gestión PG.GL.CC.04.

Para cada método de ensayo se establecen diferentes actividades de control dependiendo del tipo de ensayo, disponibilidad de soluciones de control, material de referencia, etc.

Como complemento a las operaciones anteriores se asegura la trazabilidad de todas las muestras, controles, reactivos, equipos y analista que lo realiza, lo que permite asegurar también la calidad de los resultados de los ensayos.

En los métodos de ensayo se indica en el punto 12 – Control de Calidad/ Aseguramiento de Calidad las actividades que se realizan para el ensayo que en este se describe.

5.1 GRÁFICOS DE CONTROL

Nota: Si la metodología no permite aplicar los gráficos de control, (elaborarlos y/o utilizar el análisis de los mismos) como se describe en el presente procedimiento se realizarán las modificaciones que correspondan de acuerdo a criterios técnicamente fundamentados y registrados en el área correspondiente.

Las cartas o gráficos de control de Shewhart son un medio gráfico que recoge la aplicación de los principios estadísticos de importancia para el control de un proceso.

Se asume que los datos presentan distribución normal.

Un proceso se dice que está en control estadístico, o simplemente "en control", cuando la variabilidad que presenta es asignable sólo a causas aleatorias (la variabilidad de un proceso puede deberse a causas aleatorias, de causa individual no fácilmente asignable y/o sistemáticas, causa asignable y por tanto eliminable). Una vez que se determina este nivel de variación, cualquier apartamiento de este nivel se supone que es el resultado de causas asignables que deben ser identificados y eliminados.

5.1.1 Elaboración de los gráficos de control

Se determina entre 12 a 20 mediciones de soluciones estándar, muestras de blancos, replicados (muestras reales), muestras fortificadas y materiales de referencia certificados en diferentes días. Se asume distribución normal de las medidas analíticas.

Los valores de las medidas analíticas utilizados para la construcción de los gráficos se ingresan en una planilla de cálculo de Excel, indicando la fecha y/o número de



determinación con el correspondiente valor analítico. Se grafica la magnitud analítica (concentración, masa, volumen, absorbancia, mV, etc) contra tiempo (días, mes, etc).

Los límites del gráfico inicial se van actualizando a partir de la recolección continua de valores siempre que los mismos no sean valores anómalos (outliers) aplicando el criterio del Standard Methods for the Examination of Water. Washington, APHA, Parte (1000), Sección 1010-B para el rechazo de valores.

Construcción de Gráficos de Medias

Se determina entre 12 a 20 mediciones.

El gráfico consta de las siguientes líneas principales: LC, LAS, LAI, LAcS y LAcl

Dependiendo de subgrupo racional definido se sugiere:

Subgrupos racionales: para $n=1$ gráfico de valores individuales
desviación estándar = $RANGO/d2$ (para valores individuales rangos móviles, $d2 = 1.128$)

Línea central (LC): valor absoluto o relativo promedio de los valores seleccionados para construir el gráfico.

Límites de advertencia superior (LAS) e inferior (LAI): es el $LC \pm 2s$

Límites de acción superior (LAcS) e inferior (LAcl): es el $LC \pm 3s$

Construcción de Gráficos de Rangos (relativos) para replicados.

Reunir un conjunto de 12 a 20 pares de valores de determinaciones analíticas de muestras dentro del rango de trabajo, obtenidos en distintos momentos de corridas del método a controlar y calcular el promedio para cada replicado.

Para cada replicado, obtener la diferencia (rango) entre los dos valores y dividir el rango (valor absoluto) entre el promedio de ambos valores obteniendo el rango promedio.

Calcular el **Límite Central (LC):** valor promedio de los rangos.

Calcular el parámetro estadístico $s = \frac{\text{rango promedio}}{1,128}$

Calcular el **Límite de Advertencia (LA):** $LA = 2,833 s$

Calcular el **Límite de Acción Superior (LAc):** $LAc = 3,686 s$

Trazar las líneas **LC, LA, LAc** en el gráfico.

Los valores de los parámetros estadísticos usados corresponden a replicados, cuando aumente el número de réplicas es necesario cambiarlos (referirse a la tabla Nordtest TR 569)

5.1.2 Análisis de los Gráficos de Control



Sistema Integrado de Gestión
de Laboratorios (SIGLA)

Existen 3 casos posibles:

1- el sistema está bajo control.

- el valor está dentro de la zona de advertencia (LAS y LAI)
- el valor está entre LA y LAc y los 2 valores anteriores están dentro de los límites de advertencia LAS y LAI

Acción: los resultados se informan normalmente.

2- teniendo valores dentro de los límites de control se observan tendencias que evidencian que el sistema está fuera de control estadístico.

- 7 valores consecutivos en orden creciente o decreciente
- De 11 valores 10 están del mismo lado de la zona de advertencia

Acción: los resultados pueden ser informados y se debe estudiar las causas de las tendencias (describir los procedimientos en caso de tendencias)

3- el sistema está fuera de control.

- el valor está fuera de los límites de acción (LAcS y LAcl)
- el valor está entre los límites de LAc y LA y por lo menos 1 de los 2 valores previos de control está también entre los límites de LAc y LA (2 de 3 valores consecutivos están entre LAc y LA)

Acción: los resultados no pueden ser informados y las muestras deben ser reanalizadas

Acciones a realizar en situaciones fuera de control (Ensayo No Conforme):

- Empezar la acción correctiva con el analista, quién es responsable de conocer cuando el proceso analítico está fuera de control. El analista debe comunicar al técnico supervisor cuando el grafico se encuentra fuera de control u otra no conformidad correspondiente al ensayo. Verificar los errores en el cálculo o transcripción de los datos, estado de calibración de los equipos, fecha de vencimiento de los materiales, etc. Evaluar las implicancias respecto a mediciones realizadas con anterioridad. Si es posible, corregir los resultados si ha ocurrido algún error. Para el análisis de causas puede utilizarse el documento "Guía para Análisis de Causa de Resultados No Conformes" de RLAU.
- Reanalizar por replicado la muestra o material de referencia. Si el valor correspondiente está dentro de LAS y LAI, entonces las muestras del lote asociado deben ser reanalizadas. Cuando no sea posible reanalizar las muestras, evaluar la incidencia en el resultado final y registrar la decisión tomada por el técnico supervisor o su subrogante, si es necesario notificar al cliente.
- Si el valor la muestra o material de referencia está entre los límites LA y LAc se interrumpe el análisis y se estudia la causa de error para tomar las correspondientes acciones correctivas.



Considerar la posibilidad de verificar los estándares de calibración contra un estándar independiente o material de referencia. Si se detecta falla en los estándares de calibración, prepararlos nuevamente y/o ajustar nuevamente el instrumento y reanalizar la(s) muestra(s) afectada(s).

Los análisis obtenidos a partir del último valor de CE aceptable deben repetirse (en caso de ser posible) luego de implementarse las correcciones necesarias. En caso de no poder reanalizar el lote de muestras, los resultados no se informan y se le notifica al cliente lo sucedido mediante la frase: **"No se informaron los resultados debido a problemas técnicos internos del Laboratorio"**. Evaluar las acciones a seguir por el técnico supervisor o su subrogante (por ejemplo la extracción nuevamente de las muestras) y coordinarlas con el cliente.

- Cuando corresponda, las acciones correctivas se registran como se indica en el PG.GL.CC.04, o en los casos que amerite una corrección se registra detrás del gráfico de control o en el registro correspondiente de acuerdo a lo dispuesto en cada Laboratorio. Se debe mantener registro de todos los eventos fuera de control u otras fallas, determinar la causa y tomar acciones correctivas. La meta de la acción correctiva no es solamente eliminar tal elemento, sino que además reducir la repetición de las causas. Reanudar las mediciones solo cuando la no conformidad este solucionada.

5.1.3. RECÁLCULO DE LOS PARÁMETROS DEL GRÁFICO DE CONTROL.

Puede resultar útil expresar los valores centrales de los gráficos de control en forma %, ya que pequeñas variaciones en el contenido de los mismo puede no resultar significativo y de esa forma no sería necesario construir nuevos gráficos cada vez que cambia el lote de partida de preparación de dicha solución control.

Cuando se han realizado una cantidad significativa de medidas o cuando se introduzca un nuevo material de referencia (cambio de lote) recalcular o confirmar los valores centrales y los límites de control de los gráficos. Se coloca en el gráfico la fecha de elaboración del mismo.

5.2 ANÁLISIS DE BLANCOS DE REACTIVOS

El control de los blancos de reactivos de análisis permite detectar errores sistemáticos originados por éstos; verificando la pureza de los mismos y el blanco del procedimiento en su totalidad. Se analizan de la misma forma que las muestras.

- Se analizan blancos de reactivos al comienzo de cada determinación analítica o de cada lote de muestra según corresponda (preferentemente cada 10 muestras).



- Los valores de los blancos se grafican en los gráficos de control de blancos. Este gráfico se construye tal como se indicó en el punto 5.1.1 para gráficos de sesgo.

Si con la lectura en el equipo de medición o la concentración del blanco se da alguna de las situaciones mencionadas en el punto 5.1.2 proceder tal como se indica en ese punto.

5.3 ENSAYO DE RECUPERACIÓN

La recuperación se refiere a la capacidad del método de determinar todo el analito de interés que está contenido en la muestra. Se utiliza generalmente para verificar la ausencia de efectos de matriz (fundamentalmente en aguas brutas y aguas residuales).

Para determinar el porcentaje de recuperación se fortifica la muestra con una cantidad conocida del analito de interés y se determina la concentración del analito en la muestra sin fortificar y fortificada. Se realiza el cálculo según:

$$\% \text{ de recuperación} = \frac{(C_{\text{muestra + fortificación}} \times V_{\text{final}} - C_{\text{muestra}} \times V_{\text{muestra}}) \times 100}{C_{\text{fortificación}} \times V_{\text{sol. fort.}}}$$

$C_{\text{muestra + fortificación}}$ es la concentración del analito en la muestra fortificada

V_{final} es el volumen de la muestra fortificada

C_{muestra} es la concentración del analito en la muestra sin fortificar

V_{muestra} Volumen de la muestra que se fortifica

$C_{\text{fortificación}}$ concentración conocida de la fortificación agregada a la muestra.

$V_{\text{sol fort.}}$: Volumen de la solución de fortificación agregado

Los resultados obtenidos en las adiciones conocidas se evalúan por medio del Grafico de adiciones conocidas a la matriz de muestras (% de recuperación).

5.4 ANALISIS DE MUESTRAS (ESTÁNDARES) DE CONTROL

Con este análisis se pueden detectar errores sistemáticos durante el análisis exceptuando aquellos ocasionados por efecto de matrices y aquellos que puedan tener origen en la curva de calibración del método si corresponde (por ejemplo errores en diluciones).

Realizar el análisis de la muestra control al comienzo y al final de la determinación o de un lote de muestras (o según esté definido en cada método) en el rango de concentración de las muestras a analizar. Evaluar los resultados obtenidos por medio del gráfico de control correspondiente.

Se puede utilizar como muestra de control:

Sistema Integrado de Gestión
de Laboratorios (SIGLA)

- soluciones de control preparadas en el laboratorio, (deben prepararse independientemente de los estándares usados para la calibración).
- materiales de referencia (si dicho material se asemeja a las muestras reales se está evaluando la exactitud del método)
- muestras de interlaboratorios de valor conocido y dentro del tiempo de almacenamiento permitido, o que se mantengan estables en el tiempo dentro de un rango de aceptación de entre 80 y 120% o los límites de los gráficos de control correspondientes.

5.5 ANÁLISIS DE REPLICADOS

El análisis de replicados es efectivo para asegurar la precisión. Realizar un replicado en cada lote o según esté definido en cada método. Alternar dentro de lo posible entre los diferentes niveles de concentración. Los resultados obtenidos se evalúan por medio del gráfico de rangos correspondientes. Ante resultados que indiquen fuera de control proceder como se indica en el punto 5.1.2 de este documento.

5.6 CONTROLES DE ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS

- Control de esterilidad de materiales, reactivos y medios empleados en los análisis (Blanco diario)

Una vez al día realizar un blanco de análisis utilizando un frasco con agua destilada estéril de lote controlado y procesarlo de igual forma que una muestra más en una tanda de muestras.

En caso que los resultados demuestren la presencia en este blanco de alguno de los parámetros analizados se deberá analizar la validez de los resultados de las muestras sembradas, así como también estudiar las causas de dicha contaminación.

- Control de las condiciones ambientales

Cada 15 días realizar el control ambiental del área de trabajo mediante la exposición por (3:40 - 4:00) h de placas conteniendo medio TSA en lugares estratégicos previamente establecidos. Las placas se incuban a $(35 \pm 2) ^\circ\text{C}$ durante (72 ± 3) horas. Luego de la incubación enumerar las UFC presentes en cada placa. Si se encuentra un número mayor al límite de control establecido, se deberá realizar un nuevo control ambiental a la mayor brevedad posible. En caso que estos resultados se repitan, se deberá tomar medidas correctivas y analizar la validez de los ensayos sembrados en el período correspondiente.

- Control de las condiciones de incubación



La temperatura de incubación debe ser controlada durante todo el período de incubación. Se deberá dejar un registro de la misma. En caso de no cumplirse con la temperatura establecida en el método se deberán anular los resultados.

Control de medios de cultivo

Cada vez que se recibe un lote de un reactivo listo para usar se debe realizar un control de calidad del lote previamente al uso. Se debe realizar un control de esterilidad, uno positivo y uno negativo, de acuerdo al método de ensayo correspondiente.

En el caso de medios de cultivo preparados en el laboratorio se debe realizar un control de calidad del lote preparado previamente al uso. Se debe realizar un control de esterilidad, uno positivo y uno negativo. También se debe medir el pH del medio luego de esterilizado. Estos controles se detallan en el método de ensayo correspondiente. Se deberá dejar un registro del mismo.

5.7 VERIFICACIÓN DEL LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Los límites de detección y cuantificación se verifican según lo pautado en el esquema de validación correspondiente indicado en el documento PG.AE.04 o en el método correspondiente y se verifican, preferentemente anualmente o si se realizan modificaciones en el método.

El resultado (R) se informa según los valores de los límites de detección (LD) y cuantificación (LC), según corresponda para cada metodología:

	Informa
$R < LD$	No detectado (ND)
$LD < R < LC$	$< LC$
$R > LC$	$R *$

*La precisión del resultado se informa como se indica en cada método analítico.

6. REGISTROS

No aplica

7. NATURALEZA DE LA REVISION

No aplica

8. ANEXOS

La implementación de gráficos de medias o valores individuales para evaluar el control estadístico del proceso puede complementarse mediante el uso de gráficos de rangos o de rangos móviles respectivamente para evaluar la variabilidad del mismo.



Los gráficos de variables más comúnmente usados son:

Gráficos X-R (cuando el tamaño de subgrupo de muestra es $n < 10$) o **X-s** (cuando el tamaño de subgrupo de muestra es $n \geq 10$)

Tabla 1 – límites de control para gráficos de variables				
Estadístico	Límites de control estimados		Límites de control preestablecidos	
	LC	Ucl y Lcl	Línea central	Ucl y Lcl
$\bar{X}_p$	$\bar{X}$	$\bar{X}_{pp} \pm A_2 \cdot R_p$ o $\bar{X}_{pp} \pm A_3 \cdot s_p$	μ_0	$\mu_0 \pm A \cdot \sigma_0$
R	R_p	$D_4 \cdot R_p, D_3 \cdot R_p$	$d_2 \cdot \sigma_0$	$D_2 \cdot \sigma_0, D_1 \cdot \sigma_0$
s	s_p	$B_4 \cdot s_p, B_3 \cdot s_p$	$c_4 \cdot \sigma_0$	$B_6 \cdot \sigma_0, B_5 \cdot \sigma_0$
Nota: μ_0 y σ_0 son valores preestablecidos Ucl: límite superior, Lcl: límite inferior LC: Línea central				

CONTROL DE CALIDAD DE LOS
ENSAYOSVersión Vigente
N° 01

Obras Sanitarias del Estado

Página 15 de 17

Sistema Integrado de Gestión
de Laboratorios (SIGLA)

Tabla 2 – Factores para construir las líneas del los gráficos de control

Observations in sub-groups of size n	Factors for control limits											Factors for centre line	
	$\bar{X}$ Chart			s Chart				R Chart *				Using s^*	Using R^*
	A	A ₂	A ₃	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	C ₄	d ₂
2	2,121	1,880	2,659	-	3,267	-	2,606	-	3,686	-	3,267	0,7979	1,128
3	1,732	1,023	1,954	-	2,568	-	2,276	-	4,358	-	2,575	0,8862	1,693
4	1,500	0,729	1,628	-	2,266	-	2,088	-	4,698	-	2,282	0,9213	2,059
5	1,342	0,577	1,427	-	2,089	-	1,964	-	4,918	-	2,114	0,9400	2,326
6	1,225	0,483	1,287	0,030	1,970	0,029	1,874	-	5,079	-	2,004	0,9515	2,534
7	1,134	0,419	1,182	0,118	1,882	0,113	1,806	0,205	5,204	0,076	1,924	0,9594	2,704
8	1,061	0,373	1,099	0,185	1,815	0,179	1,751	0,388	5,307	0,136	1,864	0,9650	2,847
9	1,000	0,337	1,032	0,239	1,761	0,232	1,707	0,547	5,394	0,184	1,816	0,9693	2,970
10	0,949	0,308	0,975	0,284	1,716	0,276	1,669	0,686	5,469	0,223	1,777	0,9727	3,078
11	0,905	0,285	0,927	0,321	1,679	0,313	1,637	0,811	5,535	0,256	1,744	0,9754	3,173
12	0,866	0,266	0,886	0,354	1,646	0,346	1,610	0,923	5,594	0,283	1,717	0,9776	3,258
13	0,832	0,249	0,850	0,382	1,618	0,374	1,585	1,025	5,647	0,307	1,693	0,9794	3,336
14	0,802	0,235	0,817	0,406	1,594	0,399	1,563	1,118	5,696	0,328	1,672	0,9810	3,407
15	0,775	0,223	0,789	0,428	1,572	0,421	1,544	1,203	5,740	0,347	1,653	0,9823	3,472
16	0,750	0,212	0,763	0,448	1,552	0,440	1,526	1,282	5,782	0,363	1,637	0,9835	3,532
17	0,728	0,203	0,739	0,466	1,534	0,458	1,511	1,356	5,820	0,378	1,622	0,9845	3,588
18	0,707	0,194	0,718	0,482	1,518	0,475	1,496	1,424	5,856	0,391	1,609	0,9854	3,640
19	0,688	0,187	0,698	0,497	1,503	0,490	1,483	1,489	5,889	0,404	1,596	0,9862	3,689
20	0,671	0,180	0,680	0,510	1,490	0,504	1,470	1,549	5,921	0,415	1,585	0,9869	3,735
21	0,655	0,173	0,663	0,523	1,477	0,516	1,459	1,606	5,951	0,425	1,575	0,9876	3,778
22	0,640	0,167	0,647	0,534	1,466	0,528	1,448	1,660	5,979	0,435	1,567	0,9882	3,819
23	0,626	0,162	0,633	0,545	1,455	0,539	1,438	1,711	6,006	0,443	1,557	0,9887	3,858
24	0,612	0,157	0,619	0,555	1,445	0,549	1,429	1,759	6,032	0,452	1,548	0,9892	3,895
25	0,600	0,153	0,606	0,565	1,435	0,559	1,420	1,805	6,056	0,459	1,541	0,9896	3,931

* Not recommended for sample size $n > 10$

**Gráficos para valores individuales X y Rm rangos móviles**

Como no existen subgrupos racionales para estimar la variabilidad, los límites de control se basan en la medida de variación obtenida del rango móvil de dos observaciones consecutivas. Un rango móvil es el valor absoluto de la diferencia entre dos medidas sucesivas de una serie.

Tabla 3 – fórmulas para construir las líneas de los gráficos de control de valores individuales				
Estadístico	Límites de control estimados		Límites de control preestablecidos	
	LC	Ucl y Lcl	Línea central	Ucl y Lcl
Individual, X	X_p	$X_{pp} \pm 2.660 \cdot R_{pm}$	μ_0	$\mu_0 \pm 3\sigma_0$
Rango móvil, Rm	R_{mp}	$3.267 \cdot R_{pm}, 0$	$1.128 \cdot \sigma_0$	$3.686 \cdot \sigma_0, 0$
Notas: μ_0 y σ_0 son valores preestablecidos Rpm corresponde al promedio del rango móvil de 2 observaciones Ucl: límite superior, Lcl: límite inferior LC: Línea central				

Se sugiere entre otros, la implementación de gráficos de control para evaluar los siguientes parámetros de calidad:

- control de calidad de las muestras, incluyendo el blanco de reactivos
- adiciones conocidas a la matriz de muestras, entre otros

Evaluar la posibilidad de expresar en % los valores de las líneas de los gráficos.

Pasos para la construcción de los gráficos de controlEstrategia para la recolección de datos

Los datos deben ser divididos en subgrupos racionales, dentro de los cuales las variaciones corresponden a causas al azar entre las cuales pueden encontrarse aquellas asignables que se intentan detectar.

Si es posible el tamaño del subgrupo debe mantenerse constante para facilitar los cálculos y la interpretación de los resultados.

Cálculos preliminares

Para cada subgrupo se calcula el promedio (X_p) y el rango (R). Luego se calcula el gran promedio (X_{pp}) promedio de los promedios, y el rango promedio (R_p).

Cómo dibujar los gráficos X_p y R_p

En el eje y se grafican X_p y R y en el eje x se grafica el número de subgrupo (día, mes, período). Graficar los X_p y los R.

Dibujar las líneas horizontales X_{pp} y R_p .

Dibujar las líneas horizontales correspondientes a los límites de control para el gráfico X_p :

$X_{pp} \pm A_2 \cdot R_p$, para el gráfico R_p : $D_4 \cdot R_p$, $D_3 \cdot R_p$



Obras Sanitarias del Estado

Sistema Integrado de Gestión
de Laboratorios (SIGLA)

PROCEDIMIENTO DE GESTION

**CONTROL DE CALIDAD DE LOS
ENSAYOS**

PG.GL.AE.01

Versión Vigente
N° 01

Página 17 de 17

Donde A2, D3 y D4 dependen de n (número de observaciones del subgrupo racional, ver Tabla 2). El Lcl del gráfico R no es necesario graficarla cuando $n < 7$ pues D3 se considera 0.

LA IMPRESIÓN DEL PRESENTE DOCUMENTO GENERA UNA COPIA NO SUJETA A ACTUALIZACION