

LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS: UN ENFOQUE PRÁCTICO

Rubén J. Lazos Martínez e Ignacio Hernández Gutiérrez
Centro Nacional de Metrología
km 4,5 Carretera a Los Cués, El Marqués, Qro., México
Tel. (442)211 0575, FAX (442)211 0568, rlazos@cenam.mx, ihernan@cenam.mx^o

Resumen: La validación de métodos es frecuentemente materia de controversia, y aún motivo de conflictos, en la evaluación de laboratorios de calibración o de ensayo, al ser exigido como un requisito de la norma ISO 17025. El propósito de este trabajo es aclarar el concepto y su importancia para obtener resultados confiables planteando al objeto de la validación como una herramienta para cubrir una determinada función. La función está asociada con requisitos y la herramienta con características. Los requisitos y las características se comparan para decidir si la herramienta es apropiada o no para la función. En este proceso se pone de manifiesto que la validación completa de un método de hecho está dividida en pasos sucesivos, que de no entenderse apropiadamente pueden causar confusión. Este enfoque es también aplicable a la validación de otros objetos como diseños, paquetes computacionales, productos, etc.

1. INTRODUCCIÓN

La validación ha sido objeto de atención por ser requerida en normas sobre sistemas de gestión de la calidad [1], sobre software y particularmente en la norma ISO 17025 [2] sobre requisitos generales para laboratorios de calibración y ensayo.

La aplicabilidad del requisito sobre validación de métodos, particularmente en ISO 17025, es frecuentemente materia de controversia dado que cabe la interpretación de que cuando se menciona o se describe un método en una norma, entonces denominado método normalizado, no es ya necesaria la validación del mismo. Por otro lado y también en muchas ocasiones, los evaluadores de laboratorios exigen el cumplimiento del requisito de validación cuando es suficiente la demostración de la capacidad del evaluado para aplicar un método suficientemente validado.

El propósito de este trabajo es discutir el concepto de validación, los elementos que lo constituyen y los procesos para llevarla a cabo, con la esperanza de reducir las controversias actuales.

2. ¿QUÉ ES VALIDACIÓN?

La versión más reciente de la definición de validación se presenta en la norma ISO 9000:2000 [3] en donde se establece que la validación es la *confirmación y provisión de evidencia objetiva de que se cumplen los requisitos para un uso o aplicación prevista.*

En ISO 17025 la validación se define como la *confirmación por examen y la provisión de evidencia objetiva de que se cumplen los requisitos particulares para un uso específico propuesto*, tomada de la antigua norma sobre vocabulario ISO 8402 [4], ahora sustituida por ISO 9000:2000. Puede aceptarse que las diferencias conceptuales no son significativas, y por tanto no se encuentran mayores controversias al respecto. Por ejemplo la referencia [5] aún toma la definición de validación dada en ISO 8402. Por su actualidad, para fines de este trabajo se considerará la que se encuentra en ISO 9000:2000.

En particular para mediciones analíticas, la referencia [5] también define la validación de métodos como *el proceso de establecer las características de desempeño y las limitaciones de un método y la identificación de las influencias que pueden cambiar esas características, y en qué medida*¹. Como alternativa, establece que *la validación de métodos es el proceso de verificar que un método es apropiado para un propósito dado, es decir, para usarse en la solución de un problema analítico particular.*

Adicionalmente, existen términos como verificar, confirmar, comprobar, probar, corroborar, autenticar, substanciar², con significados muy

¹ Traducción libre del texto original.

² El término proviene del inglés *substantiate*. Se encuentra traducido como verificar, confirmar o corroborar según distintos diccionarios. Su acepción en el idioma original es, según el Webster Dictionary : To establish the existence or truth of by proof or competent evidence.

similares, no siempre uniformes, por lo que es recomendable mantener la atención en el concepto, y no tanto en el término que lo describe. Por ejemplo, la validación aplicada a un instrumento de medida se conoce también como confirmación metrológica, y es tratada con amplitud en [6].

El objeto de la validación puede ser un método, un proceso, un procedimiento, un diseño, un instrumento, un sistema, un producto, un servicio, un modelo, etc. En este trabajo el objeto de la validación será denotado como la **herramienta**, y el uso previsto como la **función**.

3. ELEMENTOS DE LA VALIDACIÓN

Los elementos en un proceso de validación son:

- La herramienta u objeto de la validación
- La función o uso previsto
- Los requisitos para la función
- Las características de la herramienta
- La actividad de examinar
- La expresión del resultado

La validación se vuelve necesaria cuando se plantea el problema de asegurar que la herramienta propuesta sirva para satisfacer una función determinada, un uso previsto. Se asume que tal herramienta no ha sido probada previamente para esa función. Algunos ejemplos de funciones con sus respectivas herramientas se muestran en la Tabla 1. Es notable que una misma función pueda requerir de varias herramientas aplicadas de manera sucesiva o simultánea, cada una de las cuales debe ser probada; e inversamente, una herramienta puede ser útil para varias funciones.

Tabla 1. Ejemplos de funciones y herramientas.

| FUNCIÓN | HERRAMIENTA |
|---|---------------------|
| Determinar la acidez de una muestra líquida | Sistema de medición |
| Estimar la incertidumbre de la medida de dureza | Modelo |
| Simular el movimiento de un mecanismo | Software |
| Calibrar un tornillo micrométrico | método |
| Calibrar un tornillo micrométrico | patrón |
| Calibrar un tornillo micrométrico | servicio |

Las funciones se asocian con requisitos, y las herramientas con características de desempeño, de

modo tal que pueda compararse cada requisito con la característica de desempeño correspondiente.

Por ejemplo, puede hablarse de que la función

- a) *determinar la acidez* tiene como requisitos: la trazabilidad de los resultados a una referencia internacional, una incertidumbre de la medición no mayor a 5%, un costo no mayor a un determinado monto;
- o que la función
- b) *calibrar un tornillo micrométrico* tiene como requisitos: la trazabilidad de los resultados al metro como unidad SI; una incertidumbre de medición máxima de 5 µm, que pueda ser efectuada a temperaturas con variaciones de 20 °C ± 3 °C.

Para cada requisito se encuentra una característica de desempeño. Por ejemplo, para el requisito *trazabilidad de los resultados* de la función *determinar la acidez*, la característica puede ser la desviación del valor de la referencia; para el requisito *incertidumbre máxima de 5 %* está la incertidumbre obtenida en la determinación, etc.

Además, debe notarse que el cumplimiento de cada requisito puede estar asociado a diferentes herramientas. En la función *calibrar un tornillo micrométrico*, los tres requisitos especificados se asocian con las tres herramientas mostradas.

El resultado de una validación es una declaración sobre el cumplimiento, o incumplimiento, de los requisitos para el uso o aplicación dada, sustentada en evidencias, necesariamente objetivas.

4. PROCESO DE VALIDACIÓN

El proceso de validación es de hecho una aplicación del conocido como ciclo de Deming o ciclo PHVA (Planear, Hacer, Verificar, Ajustar), también interpretado como una aplicación del método científico.

Siguiendo este ciclo, se hacen planes para que las características de la herramienta satisfagan los requisitos establecidos, se experimenta con la herramienta, se comparan los resultados del experimento, es decir las características de la herramienta, con los requisitos, y en su caso se ajusta la herramienta en lo pertinente con la intención de que los nuevos resultados con la herramienta modificada satisfagan los requisitos.

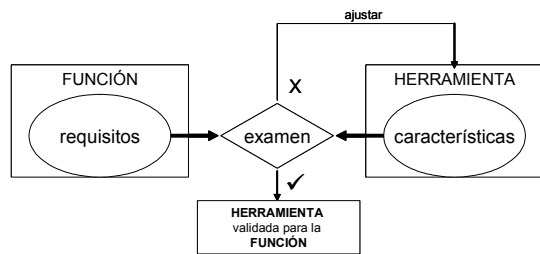


Figura 1. Relación entre los elementos de la validación.

Conviene subrayar que el ajuste es sobre la herramienta y no sobre los requisitos. Si se modifica la función y por tanto los requisitos, debe expresarse con toda claridad que la herramienta ha sido validada para una función distinta a la original.

El proceso de validación de una herramienta dada puede desglosarse en los siguientes pasos:

Paso 1. Identificar la función

La identificación precisa de la función es de vital importancia dado que constituye la referencia para decidir el resultado de la validación.

Por ejemplo, la función de la azotea de una casa con el fin de proteger de las inclemencias del tiempo a sus moradores es distinta a la de servir de piso a un nivel superior.

Cuando se trata de herramientas relacionadas con una medición, un sistema de medición, un instrumento de medición, un método de medición, la función incluye usualmente una determinación precisa del mensurando, magnitud particular sujeta a medición [7]. Debe asegurarse que el detalle de esta determinación sea tal que su relación con la función quede claramente establecida.

Paso 2. Especificar los requisitos de la función y las características de la herramienta.

El siguiente paso es identificar las características de la herramienta y los requisitos de la función correspondientes, preferentemente expresados de manera cuantitativa. Tiene que aceptarse que en ocasiones no es posible o no es conveniente cuantificar el requisito, por ejemplo, como parte de la función inspeccionar el aspecto de una pieza basta establecer el requisito de que la misma no presente rayaduras a simple vista.

Una especificación demasiado exigente de estos requisitos implica costos innecesarios. Por otro lado, un requisito demasiado laxo implica el riesgo

de que la herramienta no sea realmente apropiada para la función.

Cuando la función está relacionada con medir un determinado mensurando, las características de la herramienta pueden ser, por ejemplo, el alcance de la medición, la incertidumbre de la medida, el error, la estabilidad, la deriva, el límite de detección. De hecho, los requisitos para métodos de medición empleados en las llamadas mediciones analíticas se tratan ampliamente en [5].

Paso 3. Determinar el desempeño de las características de la herramienta

Este paso consiste en determinar el desempeño de la herramienta para cada característica establecida en el Paso 2, preferentemente mediante la realización de pruebas o experimentos.

Como recomendación general, se espera que en esta determinación del desempeño se empleen herramientas diferentes de la herramienta bajo estudio y no se limite a repetir la aplicación de la herramienta. Algunas alternativas son: usar otro método, otro procedimiento, un experimento distinto, hacer una simulación, cambiar el modelo, examinar las condiciones extremas, cancelar, reducir o introducir influencias. Por ejemplo, para validar un método puede emplearse un método alternativo y no simplemente aplicar el mismo método repetidas veces; o para validar un modelo es útil una comparación de resultados con un laboratorio que use otro modelo.

En algunos casos como en la validación del diseño, puede no ser factible la realización de experimentos con la herramienta por lo que cabe experimentar a escala o, en último caso, recurrir a información sustentada que pueda aplicarse a las condiciones específicas del objeto bajo validación. Esta opción se propone como alternativa sólo cuando ha sido agotada la posibilidad de realización de experimentos para la validación de métodos de medición.

En todos los casos se hace acopio de las evidencias pertinentes de modo que los resultados puedan ser demostrados y reproducidos de ser necesario.

Paso 4. Comparar los resultados del desempeño con los requisitos

Se comparan los resultados del desempeño obtenidos en el Paso 3 con los correspondientes requisitos establecidos en el Paso 2. Si la comparación indica un desempeño pobre, entonces puede ajustarse la herramienta y regresar al Paso 3.

Es muy conveniente preestablecer los límites de aceptación o rechazo para esta etapa.

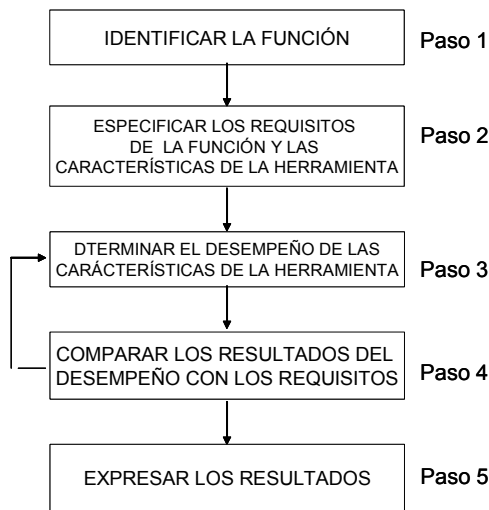


Figura 2. Proceso de validación.

Paso 5. Expresar el resultado del proceso

Finalmente, cuando los resultados del desempeño cumplen todos los requisitos establecidos se declara que la herramienta ha sido validada para la función. Además debe declararse la función o uso previsto y los requisitos cumplidos, además de poner a disposición las evidencias que soporten tales declaraciones.

4. APLICACIÓN

Como ejemplo, considérese la función de mantener la trazabilidad de un patrón con un solo valor, como sucede en masa, resistencia, longitud o dureza, dentro de una incertidumbre compatible con las especificaciones del fabricante, y como herramienta un método estadístico como una parte del propuesto en [8]. Este método consiste en realizar mediciones periódicamente y verificar que los resultados satisfagan dos criterios estadísticos, o que la función tiene dos requisitos: que la diferencia entre el mejor estimado de las mediciones y el valor obtenido en la calibración se conserve dentro de la especificación del fabricante, y que la dispersión de las mediciones no presente variaciones estadísticamente significativas. Se asume que se han hecho los ajustes necesarios para cumplir el primer requisito.

El procedimiento propuesto en [8] requiere la toma de lecturas repetidas, al menos cuatro, con un instrumento de prueba en el estado del arte, de las cuales se obtiene un promedio X_j y una desviación

estándar s_j . Después de M de estos experimentos, el promedio de los M promedios es X_c . Los criterios propuestos de aceptación del resultado X_k son

$$|X_k - X_c| \leq t_{\alpha, M-1} \cdot s_k \quad (1) \text{ y}$$

$$|X_k - X_c| < MEP \quad (2),$$

con $t_{\alpha, M-1}$ el valor t de Student para un nivel de confianza α y $M-1$ grados de libertad y MEP el máximo error permitido de acuerdo al fabricante.

Por simplicidad, se asume que otras magnitudes de influencia $\{Y_i\}$ presentes están siendo medidas o controladas.

Supóngase que se aplica el procedimiento y que se observa el cumplimiento de los criterios estadísticos propuestos. Se realiza entonces una comparación del patrón con un patrón de control de lo cual resulta una diferencia estadísticamente significativa., esto es, los requisitos de la función no se cumplen y por tanto la herramienta NO se valida para la función prevista.

De un examen del procedimiento se deduce que existe la posibilidad de: a) que el valor de X_c no coincida inicialmente con el valor obtenido en la calibración X_o ; o b), que el valor del patrón derive de manera similar a la deriva del instrumento de medida y por tanto la diferencia no sea detectable.

Entonces, la herramienta se ajusta modificando los criterios estadísticos a:

$$|X_k - X_o| \leq t_{\alpha, M-1} \cdot s_k \quad (3) \text{ y}$$

$$|X_k - X_o| < MEP \quad (4),$$

en los cuales se usa el valor obtenido en la calibración X_o como referencia. Se entiende que el uso de los criterios contenidos en las ecuaciones (1) y (2) vigilan la reproducibilidad de las medidas pero no aseguran su exactitud.

La herramienta así ajustada satisfaría entonces los requisitos de la función y por tanto la herramienta quedaría validada para la función prevista.

5. DISCUSIÓN

Estrictamente, un método de medición es la secuencia lógica de las operaciones, descritas de manera genérica, utilizada en la ejecución de las mediciones [7], por lo que el detalle de esta

descripción puede variar desde una completa en la que ningún detalle es dejado a la discreción de quien aplica hasta un enunciado que permite libertades amplias al mismo. En este punto cabe considerar que cuando la descripción de un método de medición es suficientemente detallada, entonces puede confundirse con el procedimiento de medición: conjunto de operaciones, descritas específicamente, para realizar mediciones particulares de acuerdo a un método dado [7]. Como consecuencia, es posible que al final se valide la herramienta *método* mediante la validación de la herramienta *procedimiento*.

La validación de un método o procedimiento de medición por un laboratorio se hace necesaria cuando el enunciado del método o procedimiento permite libertades a quien lo aplique tales que el resultado de la aplicación pueda variar significativamente como consecuencia. En muchos casos, se tienen procedimientos de medición descritos en normas, cuyo detalle no es suficiente para asegurar su aplicación y desempeño uniformes y como consecuencia se hace necesaria la validación parcial en algunos parámetros.

De hecho, cuando un laboratorio desarrolla un método o cuando aplica uno desarrollado por alguien más, necesita asegurarse que el método es adecuado para la función o el uso previsto. Es natural suponer que el laboratorio que lo desarrolla tiene la obligación de hacerlo plenamente antes de publicarlo y declarar su validez [9]. No obstante, aún cuando el laboratorio encargado de su desarrollo haya cumplido esta obligación, pueden quedar aspectos cuya descripción no sea suficiente, o que el quien lo aplique no disponga de los mismos equipos, instalaciones o personal competente de modo que no sea posible replicar los resultados del desarrollador. Entonces, puede afirmarse que todo método debe ser validado, y que una parte de la validación es realizada por el desarrollador y otra parte por quien lo aplica.

6. CONCLUSIONES

La validación es una actividad indispensable para asegurar que un objeto satisfaga los requisitos

necesarios para un cierto uso. Todo método de medición debe ser validado. Para ello, puede haber uno o más involucrados, entre los cuales debe estar quien desarrolle el método u objeto de la validación. Puede darse el caso que el método haya sido suficientemente validado y descrito por quien lo desarrolle y quien lo aplique sólo tenga que demostrar su competencia para aplicarlo, lo cual ya no es parte de la validación.

Los elementos que constituyen una validación son: El uso propuesto o función, el objeto de la validación o herramienta, los requisitos para la función propuesta, el aporte de evidencias objetivas de desempeño de la herramienta, la actividad de examinar y la expresión del resultado.

El resultado de una validación debe ser expresada como que la herramienta cumple los requisitos para la función prevista, con una mención explícita a los requisitos y a la función, uso o aplicación, prevista.

REFERENCIAS

- [1] NMX-CC-9001-IMNC-2001 Sistemas de gestión de la calidad - Requisitos
- [2] NMX-EC-17025-IMNC-2000 Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración
- [3] NMX-CC-9000-IMNC-2001 Sistemas de gestión de la calidad – Principios y vocabulario.
- [4] NMX-CC 001 Administración de la calidad y aseguramiento de calidad - Vocabulario equivalente a ISO 8402:1994
- [5] The Fitness for Purpose of Analytical Methods. A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics. EURACHEM Guide, 1998. Disponible en <http://www.eurachem.ul.pt/>.
- [6] NMX-CC-10012-IMNC-2004. Sistema de gestión de las mediciones.
- [7] NMX-Z-055-1996-IMNC Metrología – Vocabulario de términos fundamentales y generales.
- [8] Mahmood M., A., Cal Lab, (Oct 2003), pp. 36
- [9] Karel Sefcik, Design and development of new methods, CMI, Czech Republic