

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN

PROCEDIMIENTOS PARA LA ESTIMACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE EN LA MEDICIÓN

1 Introducción

El resultado de una medición debe ir acompañado de información sobre su incertidumbre. Esta información proporciona una indicación de la calidad del resultado de la medición y permite hacer una comparación válida con otros resultados de medición o valores de referencia. Sin una declaración de la incertidumbre en la medición, el resultado de una medición es esencialmente incompleto y no se puede interpretar correctamente.

En el presente documento se proporciona información sobre las fuentes de incertidumbre que se originan en el propio laboratorio, esto es, en relación con los procedimientos y las condiciones que comienzan con la muestra de laboratorio y terminan con el resultado de la medición. En particular, no se abordará la cuestión de la incertidumbre del muestreo y hasta qué punto las muestras de laboratorio son representativas del contenido del contenedor. Estas cuestiones se abordan en las *Directrices generales sobre muestreo* (CXG 50-2004) [13].

La incertidumbre en la medición se define como un parámetro “...que caracteriza la dispersión de los valores que podrían ser razonablemente atribuidos al mensurando”; véase la Sección 2.2.3 de la *Guía para la expresión de la incertidumbre de medida* [1]. El presente documento trata de aclarar el significado de esta definición y proporcionar la información necesaria para entender cómo se relacionan entre sí los diferentes enfoques para la evaluación de la incertidumbre en la medición. Ello debería permitir al lector tomar decisiones fundamentadas para adoptar el mejor procedimiento en cualquier caso dado.

En consecuencia, en este documento se facilita información de referencia y se aclaran las nociones básicas que son fundamentales para evaluar e interpretar correctamente la incertidumbre en la medición. Primero, se describen y se comparan los enfoques de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba. Después, se presenta el modelo básico del enfoque de arriba hacia abajo. Ello constituye un marco conveniente para dilucidar algunos de los aspectos conceptuales básicos de la incertidumbre en la medición. En el curso del debate se explicará el significado del término “mensurando” y se aclarará más la relación entre los enfoques de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba sobre la base de una clasificación más general de las fuentes de incertidumbre. Se abordará la cuestión de la incertidumbre estadística en la estimación de los parámetros de dispersión, como los valores de la desviación estándar, y se examinará el efecto del número de observaciones sobre esta incertidumbre estadística. A continuación, se proporcionarán formulaciones específicas para la evaluación de los diferentes componentes del enfoque de arriba hacia abajo, incluidas las relativas a la evaluación de los efectos del submuestreo y de la matriz. Por último, se darán ejemplos para ilustrar la influencia de la incertidumbre en la medición en los planes de muestreo.

2 Comparación entre los enfoques de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba

El término “enfoque de abajo hacia arriba” se emplea para designar cualquier enfoque en el que la incertidumbre en la medición se calcule mediante una ecuación que exprese la relación entre las variables de entrada y el resultado de la medición. Según la fórmula de la Sección 4.1.1 de la *Guía para la expresión de la incertidumbre de medida* [1], “En la mayor parte de los casos, el mensurando Y no se mide directamente, sino que se determina a partir de otras N magnitudes X_1, X_2, \dots, X_N , por medio de una relación funcional f ”:

$$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_N)$$

Debe hacerse hincapié en que, en este enfoque, el resultado de la medición Y se “calcula” a partir de las variables de entrada X_1, X_2, \dots, X_N . La concentración del analito es un ejemplo de resultado de una medición; la densidad óptica, el área de picos y la altura de la señal son ejemplos de variables de entrada.

Un enfoque alternativo, que se describe, por ejemplo, en la Guía CG4 EURACHEM/CITAC [2] y en la norma ISO 21748 [4], consiste en utilizar los datos disponibles de “validación de métodos”. Según se afirma en la Sección 7.6.1 de la Guía EURACHEM [2], “Un estudio de colaboración llevado a cabo para validar un método publicado [...], es una valiosa fuente de datos para respaldar una estimación de la incertidumbre”. En este enfoque, no existe ninguna “relación funcional” entre las variables de entrada y el resultado de la medición, sino que los resultados se obtienen en diferentes condiciones de medición y la variación total observada se divide en varios componentes. A este enfoque se lo suele denominar enfoque “de arriba hacia abajo”.

Con el fin de obtener medidas de precisión que puedan emplearse *a posteriori* para “respaldar una estimación de la incertidumbre” siguiendo el enfoque de arriba hacia abajo, se pueden llevar a cabo dos tipos principales de experimentos: estudios en un único laboratorio (internos) y estudios en varios laboratorios (colaborativos). Cabe destacar que las medidas de precisión obtenidas en estos dos tipos de estudios no siempre son comparables. Sin embargo, si no se han tenido en cuenta las fuentes de incertidumbre pertinentes, a menudo resulta práctico complementar la información obtenida en un estudio de varios laboratorios con experimentos posteriores de un solo laboratorio.

La diferencia principal entre los dos enfoques es que, mientras que el enfoque de abajo hacia arriba comienza con una consideración fisicoquímica del mecanismo de medición real, el enfoque de arriba hacia abajo comienza con un conjunto de datos en el que se puede observar directamente la variación entre los diferentes resultados de medición. En este sentido, se puede decir que el enfoque de abajo hacia arriba es “teórico”, mientras que el de arriba hacia abajo es “empírico”.

Una distinción que guarda relación con lo anterior es que, en el enfoque de abajo hacia arriba, el punto de partida es la relación entre el resultado de la medición y las variables de entrada, mientras que, en el enfoque de arriba hacia abajo, el punto de partida es la relación entre la variación total y los componentes individuales de la variación.

Por último, otra distinción entre ambos enfoques es que, si bien el número de componentes en el enfoque de arriba hacia abajo suele ser bajo¹, el número de variables de entrada en el enfoque de abajo hacia arriba puede ser bastante alto. Por este motivo, en el enfoque de abajo hacia arriba, a menudo resultará poco práctico realizar un experimento en el que se puedan obtener con fiabilidad estimaciones de las incertidumbres asociadas a todas las variables de entrada. De hecho, el enfoque de abajo hacia arriba permite explícitamente la inclusión de “información previa” sobre la magnitud de los errores que cabe esperar se produzcan en relación con cada fuente (evaluación de tipo B).

En el caso del enfoque de abajo hacia arriba, hay dos opciones para calcular la incertidumbre en la medición combinada (es decir, total): la primera consiste en realizar una aproximación lineal y la segunda, consiste en aplicar el método de Monte Carlo.

Enfoque de abajo hacia arriba: aproximación lineal

A esta primera opción se la suele conocer como la ley de la propagación de la incertidumbre. En el caso de que no exista ninguna correlación entre las diferentes variables de entrada, la incertidumbre en la medición combinada, expresada en forma de desviación estándar, se obtiene de la siguiente forma:

$$u_c = \sqrt{\sum_{i=1}^N c_i \cdot u_i^2}$$

donde u_c es la incertidumbre combinada, u_i es la incertidumbre asociada a la variable de entrada i y c_i es el coeficiente de sensibilidad correspondiente que, por lo general, se obtiene mediante diferenciación parcial, esto es, $c_i = \left(\frac{\partial f}{\partial x_i}\right)^2$; véanse las secciones 5.1.2 y 5.1.3 de la *Guía para la expresión de la incertidumbre de medida* [1].

Enfoque de abajo hacia arriba: Método de Monte Carlo

La segunda opción consiste en aplicar el método de Monte Carlo. Este método es preferible a la aproximación lineal y se puede utilizar para comprobar las estimaciones de la incertidumbre en la medición obtenidas mediante la aproximación lineal. “El método de Monte Carlo se puede describir brevemente como una simulación por computadora del proceso de medición o, en términos estadísticos, “como muestrear repetidamente a partir de las FDP [funciones de densidad de probabilidad] de las X_i y evaluar el modelo en cada caso”; véase la Sección 5.9.1 de [3]”. A esta opción se la conoce también como la propagación de las distribuciones. En la práctica, para aplicar esta opción se necesita un programa informático, ya que el número de ciclos de la simulación (es decir, el número de veces que se muestrea cada variable de entrada) suele ser del orden de 10^6 . Si la función f es altamente no lineal, se recomienda utilizar el método de Monte Carlo. Por ejemplo, en el caso de la adición de solución estándar, el modelo es

$$Y = \frac{a}{b} \cdot x$$

En este modelo, b es el parámetro de pendiente, calculado como

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

donde x_i son las concentraciones añadidas de solución estándar (con valor medio \bar{x}), y_i son los valores de respuesta correspondientes (con valor medio \bar{y}) y a es la intercepción, calculada como

$$a = \bar{y} - b \cdot \bar{x}$$

Los valores de incertidumbre de las variables individuales x_i se obtienen de los certificados de las sustancias de referencia estándar de los materiales, mientras que los valores de incertidumbre de las variables y_i se obtienen del análisis de regresión² (desviación residual).

¹ El número de componentes es una consecuencia directa del diseño experimental del estudio de validación del método.

² Estrictamente, se debería aplicar un enfoque basado en la regresión lineal que tome en consideración los errores efectuados en las observaciones en los ejes de la X y de la Y (por ejemplo, la regresión de Deming).

Para este modelo, los resultados obtenidos mediante la aproximación lineal y el método de Monte Carlo pueden diferir considerablemente. El cálculo del método de Monte Carlo también mostrará si la distribución del mensurando es asimétrica. Por ejemplo, en el caso de la adición de solución estándar, la distribución del mensurando $Y = \frac{a}{b}$ suele estar sesgada hacia la derecha:

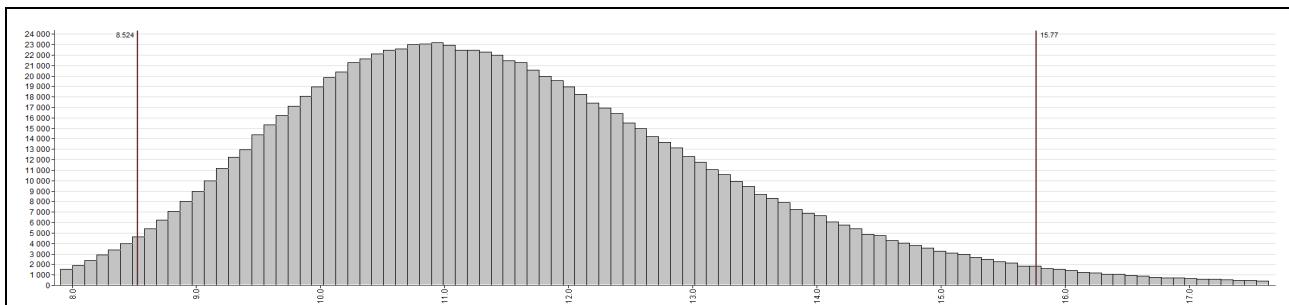


Gráfico 1: Distribución asimétrica hacia la derecha del mensurando de la adición de solución estándar $Y = \frac{a}{b}$ obtenido mediante 10^6 ciclos de simulación del método de Monte Carlo.

Si no se puede garantizar que todas las contribuciones a la incertidumbre pertinentes se han incluido en el modelo de Monte Carlo, se propone recurrir al enfoque de arriba hacia abajo, que se describe a continuación.

Enfoque de arriba hacia abajo

En el caso del enfoque de arriba hacia abajo, la incertidumbre total en la medición se obtiene sumando diferentes componentes de la varianza, como la varianza entre laboratorios y la varianza de la repetibilidad. Debe tenerse en cuenta el número de mediciones repetidas. Por ejemplo, en el caso más simple, la incertidumbre estándar total se obtiene con

$$u = \sqrt{s_L^2 + \frac{s_r^2}{n_r}}$$

donde s_L es la desviación estándar entre laboratorios, s_r es la desviación estándar de la repetibilidad y n_r es el número de repeticiones cuyo valor medio se toma como resultado final de la medición. Para obtener más información, se remite al lector a la norma ISO 21748 [4].

3 Modelo básico del enfoque de arriba hacia abajo

En esta sección, se examina el modelo básico del enfoque de arriba hacia abajo. El modelo se basa en el supuesto de que se dispone de datos de un estudio de validación entre laboratorios (también conocido como estudio colaborativo). Este tipo de estudios se llevan a cabo para determinar el rendimiento de los métodos analíticos. En particular, la determinación de la “precisión”³ de un método analítico se puede utilizar “para respaldar una estimación de la incertidumbre”. Se remite al lector a la serie de normas ISO 5725, en concreto a la Parte 2 [5] para obtener información de referencia.

El modelo básico es el siguiente:

Valor de medición Y

$$\begin{aligned} &= \text{valor verdadero} + \text{sesgo del método (media entre laboratorios y matrices)} \\ &\quad + \text{sesgo específico de la matriz} + \text{sesgo del laboratorio} + \text{error de repetibilidad} \end{aligned}$$

Para obtener más información, se remite al lector a las publicaciones [6] y [7]. En el caso de un método interno, el término relativo al sesgo del laboratorio se sustituye por un término que represente efectos intermedios (ya sea por medio de mediciones realizadas en días distintos o por medio de un diseño factorial); véase la norma ISO TS 23471 [20] y la Sección 9.1 del presente documento.

A continuación, se examinan los términos individuales del modelo básico.

Valor verdadero

En general, el valor verdadero es desconocido. Se puede estimar promediando, por ejemplo, entre métodos, muestras y laboratorios (lo que a menudo dará lugar a una mera aproximación). No obstante, cabe señalar que en la Guía para la expresión de la incertidumbre de medida [1], la incertidumbre en la medición se define

³ La precisión se define (parafraseando la Sección 2.15 de [8]) como el grado de concordancia entre resultados de medición independientes obtenidos en condiciones específicas. Por ejemplo, la precisión de la reproducibilidad describe la concordancia entre los resultados de diferentes laboratorios, mientras que la precisión de la repetibilidad describe la concordancia entre los resultados obtenidos en condiciones prácticamente idénticas en el mismo laboratorio. La precisión se puede utilizar para obtener una estimación de la incertidumbre en la medición, pero no se debe confundir con la incertidumbre en la medición.

sin ninguna referencia a un valor verdadero, sino que se define como un parámetro "...que caracteriza la dispersión de los valores que podrían razonablemente ser atribuidos al mensurando"; véase la Sección 2.2.3 de la Guía [1]. Desde entonces, esta definición ha sido adoptada en todas las demás normas y documentos de orientación pertinentes (EURACHEM [2], Vocabulario Internacional de Metrología [8]). Ello no significa que el valor verdadero no influya en la evaluación de la incertidumbre en la medición.

Sin embargo, no es la diferencia (desconocida) entre el valor verdadero y el resultado de la medición lo que hay que tener en cuenta en la evaluación de la incertidumbre en la medición, sino *la incertidumbre de la corrección del sesgo*. En otras palabras, la atención pasa del valor verdadero en sí mismo (que se desconoce) a la incertidumbre en la estimación del sesgo. Obsérvese que, si se dispone de un valor de referencia certificado junto con un valor de incertidumbre de referencia, este último se puede incluir en la incertidumbre de la corrección del sesgo.

Sesgo de método (media entre laboratorios y matrices)

El sesgo de método se puede estimar calculando la media entre laboratorios y matrices. Un requisito previo es que, en todos los laboratorios participantes, las mediciones se lleven a cabo en las condiciones apropiadas, con el equipo y el personal capacitado apropiados. Toda la información disponible en los materiales de referencia (certificados) se debería tener en cuenta. Como se ha explicado en el examen del valor verdadero, la contribución correspondiente al cálculo de la incertidumbre en la medición consistirá en la incertidumbre en la estimación de este sesgo.

Sesgo específico de la matriz (desajuste de la matriz)

En muchos casos, el sesgo de un método depende de la matriz que se examina. Dicho de otra forma: el sesgo varía de una matriz a otra. Estos efectos se producen cuando la extracción del analito se ve afectada por la matriz, de forma que parte del analito no se recupera, o cuando una parte de la matriz se extrae junto con el analito e interactúa con el mecanismo fisicoquímico de la medición, lo que da lugar a un sesgo. El componente correspondiente de la variabilidad total se conoce como componente de desajuste de la matriz. Cabe señalar que todas las fuentes de incertidumbre que figuran en la Sección 7 contribuyen a este término del modelo básico.

Sesgo de laboratorio

En muchos casos, el sesgo de un método depende del laboratorio que realiza la medición. En otras palabras, el sesgo varía de laboratorio a laboratorio. A menudo es poco práctico o insuficiente estimar el sesgo de laboratorio e introducir la corrección correspondiente⁴. En consecuencia, a fin de tomar en consideración el sesgo de laboratorio en la estimación de la incertidumbre en la medición, se suele recurrir al intervalo esperado del sesgo de laboratorio, definido por medio de la desviación estándar de laboratorio (uno de los componentes de la precisión de reproducibilidad). Un requisito previo es que, en todos los laboratorios que hayan participado en el estudio de validación, las mediciones se hayan llevado a cabo en las condiciones apropiadas, con el equipo y el personal capacitado apropiados.

Error de repetibilidad

Este término representa la variación entre mediciones repetidas (esto es, mediciones independientes realizadas en condiciones analíticas prácticamente idénticas).

Nota referente al caso de que la precisión depende de la concentración

Cuando existe una relación conocida entre la precisión (por ejemplo, la reproducibilidad interna) y la concentración, se puede aplicar un enfoque basado en una clara distinción entre la variación aleatoria de los resultados analíticos con una concentración determinada, por un lado, y el rango de valores que podrían ser "razonablemente atribuidos al mensurando", o sea, la incertidumbre en la medición, por otro. Este enfoque da lugar de forma bastante natural a intervalos de incertidumbre en la medición asimétricos en casos de precisión relativamente baja (por ejemplo, superior al 10 %) y heteroscedasticidad (por ejemplo, reproducibilidad interna relativa constante). Este enfoque también se describe en el Anexo E de la norma ISO TS 23471 [20].

Nota sobre el sesgo y los materiales de referencia (certificados)

En la incertidumbre en la medición, el sesgo se puede tener en cuenta de dos maneras distintas.

Caso 1: Incertidumbre de la corrección del sesgo

Si se dispone de material de referencia (certificado), se podrá obtener una estimación del sesgo e introducir la corrección correspondiente. De introducirse la corrección del sesgo, la incertidumbre de la corrección deberá incluirse en la incertidumbre en la medición. En el caso más sencillo, la incertidumbre de la corrección del sesgo tiene dos componentes: la incertidumbre del valor medio \bar{y} obtenido en el experimento y la incertidumbre del valor de referencia x (en este caso, que es el más simple, la estimación del sesgo es $\bar{y} - x$). La incertidumbre

⁴ Esto se debe principalmente a la ausencia de material de referencia apropiado, a los efectos intermedios de la precisión en las estimaciones del sesgo y el hecho de que el sesgo de laboratorio puede variar de una matriz a otra.

del valor de referencia x puede ser un valor que figure en un certificado (por ejemplo, en el caso del material de referencia certificado), pero también puede proceder de los datos de precisión de un estudio de validación.

Caso 2: Predicción del intervalo del sesgo

Si se dispone de varias estimaciones del sesgo, el intervalo esperado del sesgo se podrá incluir en la estimación de la incertidumbre en la medición. Esta es la práctica habitual en el enfoque de arriba hacia abajo, donde la estimación de la incertidumbre en la medición se obtiene a partir de los datos de precisión de un estudio colaborativo.

De hecho, para cada muestra, la diferencia entre la media de cada laboratorio y la media general se puede considerar una estimación del sesgo de laboratorio; así, la desviación estándar entre laboratorios s_L define el intervalo esperado del sesgo de laboratorio. De igual forma, si se dispone de datos obtenidos a partir de varias matrices, se podrá determinar la variación del sesgo de laboratorio entre matrices. En este enfoque, no es necesario disponer de material de referencia (certificado) ni introducir la corrección del sesgo (sin embargo, la interpretación de la variación del sesgo dependerá de si se ha introducido la corrección anteriormente y de si se ha calculado la variación en relación con un valor de referencia).

4 Determinación del mensurando

Es evidente que el concepto de “mensurando” es crucial en la definición de la incertidumbre en la medición y que permitirá arrojar más luz sobre la conexión entre los datos de validación y la incertidumbre en la medición.

Dejando de lado los aspectos técnicos de la definición de mensurando⁵, basta señalar que la especificación de un mensurando tiene tres componentes diferenciables, a saber:

- la especificación de una propiedad, por ejemplo, la “concentración media de arsénico”. Obsérvese que el concepto de “analito” corresponde a esta parte de la especificación del mensurando;
- la especificación de un fenómeno, cuerpo o sustancia al que se asocia la propiedad con, por ejemplo, un “determinado lote de jugo de manzana”. Obsérvese que el concepto de “matriz” empleado en la sección anterior corresponde a esta parte de la especificación del mensurando;
- una especificación de un marco de referencia relativo a la manera en que se caracteriza la propiedad, por ejemplo [ng/ml].

En pocas palabras, especificar un mensurando consiste en afirmar 1) “qué” hay que medir; 2) “en qué” hay que medirlo, y 3) “cómo” se debería expresar el resultado de la medición para garantizar la comparabilidad con otros resultados de medición o valores pertinentes.

En particular, la especificación del mensurando debería incluir información sobre si la concentración de analito se ha de medir en una muestra de laboratorio, en una “muestra mayor” o en un lote de productos en un contenedor. La incertidumbre del *muestreo* solo será de interés en el último caso (véase la Sección 7 para obtener una visión general de las diferentes fuentes de incertidumbre). De igual forma, si se utilizan los resultados de medición de varias muestras de laboratorio para evaluar la conformidad del producto a granel de un contenedor, lo importante es la incertidumbre en la medición del valor medio de los resultados correspondientes a las muestras de laboratorio individuales.

En un sentido más general, aunque la incertidumbre en la medición siempre se determina a partir de la muestra de laboratorio, es igualmente importante incluir toda la información disponible sobre la muestra de laboratorio en la evaluación de la incertidumbre en la medición, por ejemplo:

- ¿De dónde procede el material (por ejemplo, un contenedor)?
- ¿Se han analizado otras muestras del mismo origen?
- ¿Cuál es el uso previsto del resultado de la medición (por ejemplo, evaluación de la conformidad de la muestra de laboratorio individual o para el contenedor)?

Por ejemplo, determinar la contribución a la incertidumbre derivada de la heterogeneidad del material (por ejemplo, la variabilidad fundamental, véase la Sección 9.4) puede requerir una cantidad considerable de trabajo, dependiendo del analito, la concentración y el tamaño de grano o partícula. Si se conoce el origen del material, se podrán utilizar los resultados obtenidos previamente sobre la contribución de la heterogeneidad a la incertidumbre en lugar de obtener una nueva estimación desde cero.

⁵ En el Vocabulario Internacional de Metrología [8], mensurando se define (definición 2.3) como la “magnitud que se desea medir”. A su vez, la magnitud se define (definición 1.1) como la “propiedad de un fenómeno, cuerpo o sustancia, que puede expresarse cuantitativamente mediante un número y una referencia”. El ejemplo que figura inmediatamente después de esta definición es la “cantidad de sustancia de etanol en la muestra i de vino”. El término “referencia” que figura en esta definición se explica en la NOTA 2 como sigue: “La referencia puede ser una unidad de medida, un procedimiento de medida, un material de referencia o una combinación de ellos”.

La especificación del mensurando también debería permitir determinar la necesidad de introducir la corrección del sesgo o recuperación y qué forma debería adoptar esta corrección. Por ejemplo, si el mensurando se especifica en función de la cantidad de analito recuperado, tal vez no sea adecuado introducir la corrección de recuperación. Por otro lado, si el mensurando se especifica en función de la cantidad total de analito presente en una muestra de ensayo, puede ser necesario introducir la corrección de recuperación.

Por último, puede ser poco práctico o imposible proporcionar una especificación exhaustiva del mensurando. Por este motivo, puede ser necesario incluir un componente adicional de la incertidumbre en la medición denominado “incertidumbre debida a la definición” (véase la definición 2.27 del Vocabulario Internacional de Metrología [8]), a fin de tener en cuenta cualquier ambigüedad (“cantidad finita de detalle”) que pueda haber en la especificación de mensurando. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la incertidumbre debida a la definición puede considerarse insignificante.

5 Relación entre el mensurando y los datos de validación

Si los resultados de un estudio de validación se van a utilizar para determinar la incertidumbre en la medición, se debe garantizar que el estudio se refiera al mismo mensurando.

Ejemplo 1: Se evalúa la incertidumbre en la medición en un laboratorio determinado respecto de un mensurando especificado en función de la concentración del analito en las muestras de ensayo. El método analítico empleado ha sido validado para el mismo analito, pero sobre la base de extractos y no de muestras de ensayo. Dicho de otra forma, el mensurando del estudio de validación es la concentración de analito en los extractos. De ello se deduce que el mensurando cuya incertidumbre en la medición se debe evaluar es distinto del mensurando del estudio de validación. En consecuencia, la incertidumbre en la medición no se puede evaluar sobre la base de la caracterización de la dispersión de los resultados de medición obtenidos en el estudio de validación.

Ejemplo 2: Se evalúa la incertidumbre en la medición en un laboratorio determinado respecto de un mensurando especificado en función de un rango de matrices. El método analítico empleado ha sido validado para el mismo analito, pero solo para una de las matrices. De ello se deduce que el mensurando cuya incertidumbre en la medición se debe evaluar es distinto del mensurando del estudio de validación. En consecuencia, la incertidumbre en la medición no se puede evaluar sobre la base de la caracterización de la dispersión de los resultados de medición obtenidos en el estudio de validación (falta el término de desajuste de la matriz; véase la Sección 9.2).

Las condiciones en las que se pueden utilizar datos de validación para respaldar una estimación de la incertidumbre en la medición se pueden formular de la siguiente manera:

Si...

el resultado de la medición se obtiene utilizando un método validado

y el mensurando está incluido en el alcance de la validación

y la precisión (en particular, la desviación estándar de la reproducibilidad interna) en el laboratorio que evalúa la incertidumbre en la medición es comparable a la precisión del método caracterizado en el estudio de validación

entonces...



las estimaciones de la precisión obtenidas en el estudio de validación se podrán utilizar para calcular la incertidumbre en la medición.

Nota: Estas estimaciones de la precisión también se pueden emplear para calcular una estimación de la incertidumbre de la corrección del sesgo de método.

Con vistas a comprobar la competencia en la aplicación del método y aportar las pruebas correspondientes, y garantizar la precisión adecuada en laboratorio en el que se evalúa la incertidumbre en la medición, puede ser necesario llevar a cabo un estudio de verificación.

Se remite al lector a la Sección 7 de EURACHEM [2] para obtener más orientación referente a la utilización de datos de validación en la evaluación de la incertidumbre en la medición.

6 Métodos empíricos y racionales

En la definición de mensurando, la especificación de la propiedad debe contener información suficiente para permitir seleccionar la referencia apropiada (véase la definición 1.1 del Vocabulario Internacional de Metrología [8]). En particular, es importante distinguir entre:

- método empírico (métodos de Tipo I en el sistema del Codex);

- método racional (métodos de Tipo II-IV en el sistema del Codex).

En la Sección 5.4 del EURACHEM [2], se proporciona la siguiente explicación: "En las mediciones analíticas, es particularmente importante distinguir entre mediciones que pretenden producir resultados que son independientes del método empleado, y aquellas que no lo pretenden. Las últimas se conocen como métodos empíricos o métodos definidos operativamente".

En la Sección 5.5 del mismo documento, se explica que los métodos no empíricos a veces se denominan "métodos racionales". Esta distinción está estrechamente relacionada con la que se hace entre los mensurandos "definidos operativamente" y los "definidos no operativamente" que figura en la Sección 9.2.3 de la ISO Guía 35 [9]. También se remite al lector a la Sección 3.1 de la Guía de EURACHEM *Trazabilidad Metrológica en la Medición Química* [21].

En lo que respecta a la evaluación de la incertidumbre en la medición, esta distinción tiene una implicación importante: en el caso de los métodos "empíricos" (mensurandos "definidos operativamente"), no hay ningún término de sesgo de método en el modelo básico para el enfoque de arriba hacia abajo descrito en la Sección 3. (Téngase en cuenta que el enfoque de abajo hacia arriba no permite distinguir el "método" de "otros" componentes del sesgo).

7 Fuentes de incertidumbre en los enfoques de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba

En el enfoque de arriba hacia abajo, la variación total observada en un conjunto de datos se divide en componentes diferentes. En el enfoque "de abajo hacia arriba", la incertidumbre total se obtiene a partir de los valores de incertidumbre asociados a las variables de entrada. Se plantea entonces la siguiente pregunta: ¿qué "relación" existe entre los componentes del modelo de arriba hacia abajo y las fuentes de incertidumbre incluidas en el modelo de abajo hacia arriba?

Para responder a esta pregunta, a continuación, se proporciona una descripción general de los diferentes tipos de fuentes de incertidumbre, "independientemente del enfoque". La intención es distinguir amplias categorías de fuentes de incertidumbre. Además de arrojar más luz sobre la relación entre los enfoques de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba, esta descripción general puede resultar de utilidad para determinar las fuentes que pueden revestir interés en un caso dado y si todas las fuentes de interés se han incluido en la evaluación de la incertidumbre en la medición.

Las fuentes de incertidumbre se clasifican convenientemente en seis tipos principales:

- Muestreo (la cuestión de la incertidumbre en el muestreo no se aborda en el presente documento). Se remite al lector a la norma CXG 50-2004 [13]).
- Almacenamiento y transporte.
- Submuestreo.
- Condiciones de medición.
- Procedimiento de medición.
- Efectos de cálculo.

Fuente de incertidumbre Importancia en la incertidumbre en la medición**Muestreo**

Si el mensurando se define en función de, por ejemplo, la concentración de analito en un contenedor o en un lote de productos, será necesario hacer el muestreo y se deberá evaluar su contribución a la incertidumbre en la medición; véase la Sección 7.6 de la norma ISO 17025 [10].

Si el mensurando se define en función de un único material de ensayo (muestra de laboratorio), no habrá contribución a la incertidumbre debido al muestreo. Sin embargo, puede haber una contribución del submuestreo (esto es, la obtención de porciones analíticas a partir de la muestra de laboratorio).

La *variabilidad fundamental* es uno de los “subcomponentes” de la incertidumbre del muestreo; véase la explicación en la Sección 9.4.

Almacenamiento y transporte

Si las distintas condiciones de almacenamiento y transporte tienen un efecto en los resultados de medición, deberá tenerse en cuenta la contribución correspondiente a la incertidumbre total.

Submuestreo

Este término se refiere a la toma de porciones analíticas a partir de una muestra de laboratorio. Si esta no es homogénea (molida finamente en el caso de la materia sólida, mezclada o agitada en el caso de líquidos y semisólidos), no se podrá garantizar que la incertidumbre del muestreo sea insignificante. En consecuencia, antes del submuestreo, es necesario homogeneizar debidamente la muestra a fin de reducir esta fuente de incertidumbre.

La *variabilidad fundamental* es uno de los “subcomponentes” de la incertidumbre del submuestreo; véase la explicación en la Sección 9.4.

Condiciones de la medición

Cabe destacar que, en este contexto, el término “medición” se utiliza para referirse a cualquier procedimiento de preparación y limpieza de la muestra.

Si las diferencias en las condiciones de medición (por ejemplo, diferentes momentos del año, técnicos, reactivos o equipos) contribuyen a la incertidumbre en la medición, esta fuente deberá tomarse en consideración.

Procedimiento de medición

Este término se refiere al componente intrínseco o irreducible de la incertidumbre asociado a los mecanismos físicos, químicos y bioquímicos empleados en el procedimiento de medición (incluidos los procedimientos de preparación y limpieza de la muestra), por ejemplo, la eficiencia de la extracción. En el enfoque de abajo hacia arriba se puede considerar que las variables de entrada pertenecen a este tipo.

Efectos de cálculo

La falta de precisión del modelo de calibración y los métodos de cálculo, los procedimientos de integración de picos y el redondeo también contribuirán a la incertidumbre en la medición.

Nota sobre los métodos microbiológicos cuantitativos y la estimación de la incertidumbre en la medición de conformidad con la norma ISO 19036

En la norma ISO 19036 [24], se describe un enfoque de arriba hacia abajo. Este enfoque permite distinguir tres componentes de la incertidumbre en la medición: la incertidumbre técnica, la incertidumbre de la matriz y la incertidumbre de la distribución. La incertidumbre técnica representa las fuentes de incertidumbre descritas en la Sección 7, en las categorías *Condiciones de la medición* y *Procedimiento de medición*. Por tanto, la incertidumbre técnica surge de la aplicación del método *per se*. Este componente de la incertidumbre no incluye las variaciones debidas a la heterogeneidad de la muestra de laboratorio. Estas variaciones se representan con la incertidumbre de la matriz. Según se define en la norma ISO 19036, la incertidumbre de la matriz corresponde a la fuente de incertidumbre del submuestreo mencionada en la Sección 7. Conceptualmente, no tiene ninguna relación con el término del sesgo específico de la matriz (desajuste de la matriz) que se describe en la Sección 3. Por último, la incertidumbre de la distribución surge del hecho de que el número de células (unidades formadoras de colonias) puede variar según la porción analítica de que se trate, incluso en el caso de que la muestra de laboratorio sea perfectamente homogénea.

Por consiguiente, la incertidumbre de la distribución está relacionada con la variabilidad fundamental tratada en la Sección 9.4. Cabe mencionar que en la norma ISO 19036 no se abordan los siguientes componentes de la incertidumbre:

- el sesgo de método o del laboratorio (no existen “valores verdaderos” para los mensurandos microbiológicos);
- el muestreo.

8 Requisitos relacionados con el volumen de datos

Si se calcula la desviación estándar de una serie de resultados de medición, ¿qué tan bien permite caracterizar la dispersión real de los valores? En realidad, si se realizan varias series de mediciones y se calcula la desviación estándar por separado de cada una de ellas, los valores de la desviación estándar serán distintos. Dicho de otra forma, una desviación estándar obtenida a partir de datos empíricos solo representa una “estimación” de la desviación estándar “verdadera”⁶.

El intervalo de confianza de una desviación estándar se puede obtener con la siguiente fórmula de Excel: $\text{SQRT}((N-1)/\text{CHISQ.INV}(p, N-1))$, donde p es el valor de la probabilidad (por ejemplo, 0,025 o 0,975) y N es el número de laboratorios o el número de análisis que se llevan a cabo en el mismo laboratorio. Esta fórmula de Excel corresponde a las siguientes fórmulas matemáticas para los límites inferior y superior (LCL y UCL)

de un intervalo de confianza del 95 % dada una desviación estándar estimada s : $LCL = \sqrt{\frac{N-1}{\chi^2_{(N-1, 0,975)}}} \cdot s$ y

$UCL = \sqrt{\frac{N-1}{\chi^2_{(N-1, 0,025)}}} \cdot s$, donde $\chi^2_{(v, p)}$ es el p -cuantil de una distribución chi-cuadrado con v grados de libertad.

Se recomienda calcular las desviaciones estándar a partir de un mínimo de $N = 12$ valores (correspondientes a $v = 11$ grados de libertad para la estimación de la desviación estándar), en cuyo caso $\chi^2_{(N-1, 0,975)} = \chi^2_{(11, 0,975)} = 21,92$, $\chi^2_{(N-1, 0,025)} = \chi^2_{(11, 0,025)} = 3,82$ y el intervalo de confianza de la desviación estándar es $[0,71 \cdot s, 1,70 \cdot s]$.

En lo que concierne a la estimación simultánea de, por ejemplo, la desviación estándar entre laboratorios (o entre matrices) y la desviación estándar de la repetibilidad, esta recomendación significa que se debe disponer de los resultados de medición de al menos 12 laboratorios (o matrices), cada uno de ellos con un mínimo de dos repeticiones por laboratorio (o matriz).

Se requiere disponer de datos de al menos ocho laboratorios (véase la Sección 6.3.4 de la norma ISO 5725-1 [18], donde se propone como habitual una cifra de entre 8 y 15 laboratorios).

En el caso de que se tomen en consideración diferentes fuentes de incertidumbre “a la vez”, por ejemplo, en el enfoque de abajo hacia arriba, el requisito relativo al volumen de datos se podrá aplicar mediante la fórmula de Welch-Satterthwaite; véase el Anexo G, G.4.1 de [1]. Más concretamente, supongamos que se incluyen dos fuentes distintas de incertidumbre en el cálculo de la incertidumbre total, u_1 y u_2 . Digamos que cada una se ha obtenido aplicando la fórmula de la desviación estándar de la muestra a partir de los resultados de medición n_1 y n_2 , respectivamente. El número de grados de libertad de la incertidumbre total se puede calcular como

$$\text{Grados de libertad de la incertidumbre total} = \frac{(u_1^2/n_1 + u_2^2/n_2)^2}{\frac{(u_1^2/n_1)^2}{n_1 - 1} + \frac{(u_2^2/n_2)^2}{n_2 - 1}}$$

Se recomienda asegurar un mínimo de 11 grados de libertad para la incertidumbre total.

En el caso de que se utilice información previa para un valor individual u_i (variable de tipo B) y no se disponga de información sobre el volumen de los datos, se propone utilizar $n_i = 7$; la incertidumbre que corresponde a este volumen de datos está dirigida a reflejar el hecho de que, en el caso de las variables de tipo B, los supuestos sobre la distribución suelen basarse en “suposiciones fundamentadas”.

Ejemplo de aplicación de la fórmula de Welch-Satterthwaite

Tomemos el caso de que la incertidumbre en la medición debe evaluarse sobre la base de la siguiente relación funcional, donde el resultado de la medición Y se expresa como función de cuatro variables de entrada:

$$Y = f(X_1, X_2, X_3, X_4) = X_1 + X_2 + X_3 + X_4$$

⁶ En el Cuadro 3 de las *Directrices sobre la estimación de la incertidumbre de los resultados* (CXG 59-2006) [11] se proporcionan los intervalos esperados de las estimaciones de la desviación estándar calculados a partir de datos empíricos para distintos valores de N (número de observaciones). No hay que confundir los intervalos esperados con los intervalos de confianza.

Cuadro 1: Volumen de datos y valores de incertidumbre para las variables de entrada

Variable de entrada	Tipo	n	u^2
X_1	A	3	4
X_2	B	30	15
X_3	B	30	15
X_4	B	No se conoce Tómese $n_4 = 7$	5

Ahora puede aplicarse la fórmula de Welch-Satterthwaite.

Grados de libertad para la incertidumbre total

$$= \frac{(u_1^2/n_1 + u_2^2/n_2 + u_3^2/n_3 + u_4^2/n_4)^2}{\frac{(u_1^2/n_1)^2}{n_1 - 1} + \frac{(u_2^2/n_2)^2}{n_2 - 1} + \frac{(u_3^2/n_3)^2}{n_3 - 1} + \frac{(u_4^2/n_4)^2}{n_4 - 1}} \\ = 9,4$$

Se recomienda a los usuarios de la fórmula de Welch-Satterthwaite que consulten el Anexo G de la *Guía para la expresión de la incertidumbre de medida* [1] para encontrar la explicación de la fórmula y el intervalo en el que se deberían encontrar los grados de libertad, puesto que las aplicaciones incorrectas suelen quedar fuera de este intervalo.

9 Procedimientos sencillos para evaluar los componentes de la incertidumbre

Si los datos de validación están incompletos (es decir, no se han caracterizado algunas de las fuentes importantes de incertidumbre), se deberán realizar otros experimentos antes de poder aplicar el enfoque de arriba hacia abajo.

Por ejemplo, en condiciones ideales, todos los laboratorios participantes en un estudio colaborativo deberían recibir muestras que representen diferentes matrices y distintas concentraciones de analitos. Sin embargo, debido a las restricciones de la disponibilidad de material, los estudios colaborativos a menudo se llevan a cabo con una única muestra por participante. En tal caso, prácticamente no se puede extraer ninguna conclusión relativa a los efectos de la matriz. En consecuencia, la caracterización del término de sesgo específico de la matriz del modelo básico a menudo se debe llevar a cabo en un experimento aparte.

A continuación, se describen algunos procedimientos sencillos para caracterizar diferentes componentes de la variación, como el sesgo específico de la matriz.

En [12] se pueden encontrar procedimientos más sofisticados para estimar simultáneamente varios componentes de la variación. También se remite al lector a la norma ISO/IEC 23471 [20], en la que se describen los tipos del estudio para la evaluación de los datos obtenidos a partir de varias concentraciones en un único laboratorio, y a la norma ISO 5725-3 [19], en la que se describen, principalmente, tipos de estudio alternativos para la evaluación de los datos obtenidos con una única concentración en varios laboratorios.

9.1 PROCEDIMIENTO PARA CARACTERIZAR LA VARIACIÓN INTERNA

Si el método analítico es un método interno, se llevará a cabo un estudio de validación interno (en un único laboratorio). Si los datos de validación son incompletos o no están disponibles, los componentes internos de la variación se podrán caracterizar a partir de otro experimento (o datos sobre control de calidad, siempre que dichos datos estén disponibles y tengan la estructura apropiada).

La variación interna total se denomina precisión intermedia y debe reflejar todas las fuentes de incertidumbre pertinentes excepto el desajuste de la matriz⁷, en particular, la variación generada por diferentes condiciones de medición (por ejemplo, operador, lote de reactivo, etc.) en el laboratorio, junto con la repetibilidad.

⁷ Por definición, la precisión intermedia no incluye la variación del sesgo entre matrices (desajuste de la matriz); véase el apartado 2.22 en el Vocabulario Internacional de Metrología [8]. Si se incluye el desajuste de la matriz, se utilizará el término “reproducibilidad interna”.

La estructura de los datos experimentales o de control de calidad deberán permitir la distinción entre las condiciones de repetibilidad internas y las condiciones intermedias (diferente día, diferente técnico, diferente lote de reactivo, etc.). Luego, la incertidumbre se puede calcular como sigue:

$$u = \sqrt{s_I^2 - s_{r,interna}^2 + \frac{s_{r,interna}^2}{k}}$$

donde s_I es la desviación estándar intermedia, $s_{r,interna}$ es la estimación de la repetibilidad y k es el número de repeticiones cuyo valor medio se toma como resultado final de la medición.

Como se explica en la Sección 8, se recomienda representar, como mínimo, $N = 12$ condiciones de medición internas diferentes (por ejemplo, diferentes días) en el conjunto de datos.

En el siguiente ejemplo, suponemos que se dispone de los datos de control de calidad de 20 días diferentes (si no se dispone de datos de control de la calidad apropiados y se requiere un nuevo experimento, serán suficientes $N = 12$ días).

Cuadro 2: Datos internos del control de calidad para calcular los valores intermedios de desviación estándar intermedia y de la desviación estándar de la repetibilidad (interna)

	Resultado 1	Resultado 2
Día 1	10,72	12,29
Día 2	4,56	0,90
Día 3	8,79	9,75
Día 4	10,08	6,51
Día 5	12,29	11,32
Día 6	7,95	6,79
Día 7	13,06	14,54
Día 8	11,23	12,09
Día 9	7,31	9,51
Día 10	5,85	5,08
Día 11	7,48	9,12
Día 12	12,59	10,65
Día 13	7,55	6,59
Día 14	12,05	11,15
Día 15	4,86	6,48
Día 16	6,99	7,10
Día 17	7,40	6,75
Día 18	8,85	11,15
Día 19	11,93	10,17
Día 20	8,50	8,29

Los valores de la desviación estándar entre días y de la repetibilidad se calculan como sigue:

Primero, introducimos la siguiente notación: los días se indexan $i = 1, \dots, m$ (en este ejemplo, $m = 20$), las repeticiones de cada día se indexan $j = 1, n$ (en este ejemplo, $n = 2$) y los resultados de las mediciones individuales se indican como x_{ij} .

Luego, calculamos el valor medio general \bar{x} y los valores medios específicos del día \bar{x}_i . A continuación, calculamos la suma de cuadrados entre días⁸:

$$SSB = n \cdot \sum_{i=1}^m (\bar{x}_i - \bar{x})^2$$

y suma de cuadrados de un día:

$$SSW = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_i)^2$$

Posteriormente, se obtiene la desviación estándar de la repetibilidad interna $s_{r,interna}$ como

$$s_{r,interna} = \sqrt{\frac{SSW}{m \cdot (n - 1)}}$$

y la desviación estándar entre días s_D se obtiene como

$$s_D = \sqrt{\frac{1}{n} \left(\frac{SSB}{m-1} - s_{r,interna}^2 \right)}.$$

(Si el valor debajo del signo de la raíz cuadrada es negativo, $s_D = 0$).

Por último, la desviación estándar intermedia (interna) se calcula como:

$$s_I = \sqrt{s_D^2 + s_{r,interna}^2}.$$

Para los datos del Cuadro 2 los resultados del cálculo son los siguientes:

Cuadro 3: Cálculo de SSB y SSW a partir de los datos de control de calidad internos

Valor medio general \bar{x}	Valores medios específicos del día \bar{x}_i	Diferencias $\bar{x}_i - \bar{x}$	SSB	Diferencias $x_{ij} - \bar{x}_i$	Diferencias $x_{ij} - \bar{x}_i$	SSW
8,91	11,51	2,60	283,05	-0,79	0,79	29,95
	2,73	-6,18		1,83	-1,83	
	9,27	0,36		-0,48	0,48	
	8,29	-0,61		1,79	-1,79	
	11,80	2,90		0,49	-0,49	
	7,37	-1,54		0,58	-0,58	
	13,80	4,90		-0,74	0,74	
	11,66	2,75		-0,43	0,43	
	8,41	-0,50		-1,10	1,10	
	5,46	-3,44		0,39	-0,39	
	8,30	-0,61		-0,82	0,82	
	11,62	2,72		0,97	-0,97	
	7,07	-1,83		0,48	-0,48	
	11,60	2,69		0,45	-0,45	
	5,67	-3,24		-0,81	0,81	
	7,05	-1,86		-0,06	0,06	
	7,08	-1,83		0,32	-0,32	
	10,00	1,09		-1,15	1,15	
	11,05	2,14		0,88	-0,88	
	8,40	-0,51		0,10	-0,10	

⁸ Las siguientes fórmulas son las habituales del análisis de la varianza de una vía con efectos aleatorios.

Se obtienen las siguientes estimaciones de la precisión:

Cuadro 4: Estimaciones de la precisión obtenidas a partir de los datos sobre control de calidad internos

$s_{r,interna}$	s_D	s_I
1,22	2,59	2,86

9.2 PROCEDIMIENTOS PARA CARACTERIZAR LA VARIACIÓN DEL SESGO ENTRE MATRICES (DESAJUSTE DE LA MATRIZ)

En esta sección se describe un procedimiento para estimar la variación del sesgo entre matrices. Esta estimación es necesaria cuando:

- en el alcance del método se incluyen varios tipos diferentes de matrices o muestras;
- solo se hayan incluido algunos unos pocos tipos de matrices o muestras en el estudio de validación.

Se supone que, para una matriz dada, la heterogeneidad entre las muestras de laboratorio es insignificante y que el mensurando se especifica en función de una serie de matrices, de las que se seleccionan N matrices⁹. La selección se debe basar en el uso o alcance previstos del método. Como se explica en la Sección 8, se recomienda incluir, como mínimo, $N = 12$ matrices.

Un enfoque simple para caracterizar la variación del sesgo entre matrices consiste en aumentar las N matrices y obtener resultados de medición repetidos en un único laboratorio para cada matriz. De esta forma, la variación del sesgo entre las matrices (desajuste de la matriz) se puede distinguir de la variación dentro de cada matriz (error de repetibilidad). En este procedimiento, la matriz se representa en el modelo como un efecto aleatorio y el resultado es una desviación estándar que caracteriza la variación entre todas las matrices incluidas en la especificación del mensurando.

Ejemplo

Cuadro 5: Datos de un experimento dirigido a calcular los efectos del desajuste de la matriz (variación del sesgo entre matrices)

	VM1	VM2
Matriz 1	114,51	112,24
Matriz 2	120,25	111,59
Matriz 3	88,46	86,62
Matriz 4	118,93	102,35
Matriz 5	74,06	80,91
Matriz 6	117,50	102,69
Matriz 7	120,96	109,35
Matriz 8	96,05	92,92
Matriz 9	98,43	87,09
Matriz 10	107,99	117,42
Matriz 11	117,34	126,87
Matriz 12	76,56	109,79

Aplicando el mismo procedimiento de cálculo que en la Sección 9.1, se obtienen las siguientes estimaciones de la precisión:

Cuadro 6: Estimaciones de la precisión para el cálculo del desajuste de la matriz

s_r	s_{matriz}
9,53	12,24

⁹ Por ejemplo, varios tipos de manzanas o varias razas de vacunos.

9.3 PROCEDIMIENTOS PARA CARACTERIZAR LA VARIACIÓN ENTRE LABORATORIOS

Procedimiento 1: Llevar a cabo un estudio de validación entre varios laboratorios con un mínimo de $N = 12$ laboratorios y con los resultados de medición repetidos en cada laboratorio. Es necesario garantizar que la heterogeneidad entre las muestras de laboratorio es insignificante. De esta forma, la variación entre los laboratorios (sesgo del laboratorio) se puede distinguir de la variación dentro de los laboratorios (error de repetibilidad). En este procedimiento, el laboratorio se representa en el modelo como un efecto aleatorio y el resultado es una desviación estándar que caracteriza la variación entre laboratorios.

Ejemplo

Cuadro 7: Datos obtenidos a partir de un experimento para el cálculo del sesgo de laboratorio

	VM1	VM2
Lab 1	0,981	1,238
Lab 2	0,182	0,601
Lab 3	1,107	0,994
Lab 4	1,471	1,532
Lab 5	1,169	0,674
Lab 6	0,491	1,271
Lab 7	1,717	0,970
Lab 8	0,931	1,171
Lab 9	1,017	1,248
Lab 10	0,909	0,723
Lab 11	0,812	1,312
Lab 12	1,375	1,719

Aplicando el mismo procedimiento de cálculo que en la Sección 9.1, se obtienen las siguientes estimaciones de la precisión:

Cuadro 8: Estimaciones de la precisión para el cálculo del sesgo de laboratorio

s_r	s_{lab}
0,30	0,23

Procedimiento 2: Si se dispone de datos de TP y un número suficiente de participantes (preferiblemente 12 como mínimo) ha utilizado el mismo método (lo ideal es que todos los laboratorios hayan hecho mediciones repetidas), estos datos se podrán utilizar para caracterizar la variación entre laboratorios. Con vistas a garantizar la evaluación neutral de los datos y evitar conflictos de intereses, los datos deben provenir de planes de TP administrados por autoridades competentes.

9.4 PROCEDIMIENTOS PARA CARACTERIZAR LAS CONTRIBUCIONES A LA INCERTIDUMBRE DE LOS PASOS DE PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS Y DEL SUBMUESTREO DENTRO DE LOS LABORATORIOS

Procedimientos para caracterizar las contribuciones de los pasos de preparación de las muestras y de la heterogeneidad de la muestra de laboratorio

En un estudio colaborativo llevado a cabo de conformidad con la norma ISO 5725-2, el componente de repetibilidad podrá o no reflejar las contribuciones de:

- la preparación de las muestras (todos los pasos realizados a partir de la muestra de laboratorio para obtener la porción analítica);
- la variación del submuestreo debida a la heterogeneidad de la muestra de laboratorio.

En particular, si el estudio colaborativo se lleva a cabo sobre la base del material de referencia que:

- es homogéneo,
- se envía a los laboratorios en forma de porciones analíticas que no requieren más pasos de preparación,

la estimación de la repetibilidad no reflejará ninguna de estas dos fuentes de incertidumbre.

Por este motivo, si alguna de estas fuentes de incertidumbre es importante (esto es, afecta a las mediciones en los análisis de rutina), se deberán utilizar “muestras reales” en el estudio de validación. Si esto no es viable (por ejemplo, debido a problemas de estabilidad) y se utiliza en su lugar material de ensayo homogéneo, los componentes de la repetibilidad relacionados con la preparación de las muestras y el muestreo se deberán estimar en un experimento aparte.

Nota: El componente del submuestreo no debe confundirse con el de la variación del sesgo entre matrices (desajuste de la matriz), que puede variar considerablemente de un laboratorio a otro y, por tanto, engrosar el componente entre laboratorios (en lugar de la repetibilidad).

En ausencia de variabilidad fundamental, un procedimiento sencillo para estimar los componentes de la preparación de las muestras y del submuestreo es el siguiente: realizar un experimento interno con 12 muestras “reales” (muestras habituales). Para cada muestra, se obtienen dos resultados en condiciones de repetibilidad. Toda incertidumbre de la heterogeneidad o los pasos del muestreo se manifestará como la estimación “dentro de la muestra”, siguiendo el plan de evaluación descrito anteriormente en las secciones 9.1, 9.2 y 9.3.

Procedimientos para caracterizar la variabilidad fundamental

La variabilidad fundamental es un subcomponente del término del error de repetibilidad del modelo básico que figura en la Sección 3 e indica la variación irreducible entre las muestras que se mantiene incluso ante el mayor grado de homogeneidad posible. La variabilidad fundamental refleja la heterogeneidad entre las partículas constituyentes de la muestra; influye en la incertidumbre de los resultados de la medición cuando el analito de que se trate se encuentra en partículas portadoras con una distribución dispersa¹⁰. La variabilidad fundamental aparece dos veces: la primera, durante el muestreo y, la segunda, durante el submuestreo en el laboratorio, esto es, la extracción de una porción analítica tras la homogeneización de la muestra de laboratorio. En la práctica, la variabilidad fundamental que no sea insignificante se puede reducir modificando el procedimiento de análisis en dos aspectos: el primero, moliendo, triturando o mezclando el material de ensayo más fino y, el segundo, aumentando el tamaño de la porción analítica.

Cabe señalar que, aunque en teoría es factible dividir correctamente la variabilidad observada entre el muestreo, el submuestreo y otros componentes de la incertidumbre, hacerlo es difícil en la práctica “cuando la variabilidad fundamental es significativa”. Pongamos por caso que la cantidad de partículas portadoras en la muestra de laboratorio tomada del contenedor o el lote de producto varía aleatoriamente entre 0 y 10. La variabilidad fundamental entre las submuestras (porciones analíticas) dependerá, por lo tanto, de la muestra de laboratorio de la que se hayan tomado. En tal situación, sería bastante complejo caracterizar correctamente la variabilidad fundamental. Sería mucho más eficiente garantizar que la variación referente a la cantidad de partículas portadoras entre muestras de laboratorio fuera insignificante, esto es, asegurar que cada muestra de laboratorio sea representativa del contenedor o el lote de productos y, en consecuencia, eliminar la variabilidad fundamental del muestreo de la ecuación. A menudo, esto se puede lograr aumentando el tamaño de la muestra de laboratorio; sin embargo, una observación más general es que la evaluación correcta de la variabilidad fundamental requiere la inclusión adecuada del paso de muestreo, es decir, la consideración de los diferentes pasos, desde el muestreo hasta el análisis como un único proceso¹¹.

Por lo tanto, surge la pregunta: ¿cómo podemos decidir si la variabilidad fundamental es significativa? La variabilidad fundamental no se puede caracterizar por medio de los estudios clásicos de homogeneidad como los tipos estándar descritos en la norma ISO 13528 [22] y la Guía 35 [9]. En realidad, en estos tipos no se puede distinguir la variabilidad fundamental de la heterogeneidad de la muestra *per se*, de tal forma que la primera se puede confundir con la segunda.

El procedimiento que se indica a continuación permite caracterizar la variabilidad fundamental.

¹⁰ La variabilidad fundamental está relacionada con el error fundamental de Pierre Gy; véase la publicación [23].

¹¹ Consideremos el siguiente ejemplo: un contenedor de 5 t contiene una única partícula portadora, lo que se traduce en una concentración del analito de 1 µg/kg. Se toma del contenedor una muestra de laboratorio del 5 kg. En consecuencia, con una probabilidad del 99,9 %, la muestra de laboratorio no contendrá ninguna partícula portadora y no habrá variabilidad fundamental. Sin embargo, con una probabilidad de 0,1 %, la muestra de laboratorio contendrá una única partícula portadora. En tal caso, si se toma una porción analítica del 500 g de la muestra de laboratorio, la concentración del analito en la porción analítica será de 0 mg/kg (nueve de cada 10 veces) o 10 mg/kg (una de cada 10 veces). Esto corresponde a una desviación estándar (de Poisson) de 1 mg/kg, lo que constituye claramente una estimación desproporcionada en relación con la situación en el contenedor. Este ejemplo muestra que restringir el cálculo de la variabilidad fundamental al paso del submuestreo puede dar lugar a un grave error de estimación.

Paso 1

Compruebe si se cumple alguno de los criterios siguientes:

Criterio 1: La desviación estándar de la repetibilidad interna es más de tres veces superior al valor esperado.

Criterio 2: La desviación estándar de la repetibilidad interna es superior al valor de desviación estándar calculada con la ecuación de Horwitz.

Criterio 3: Entre los datos de control de calidad hay abundantes valores atípicos en la banda “superior”. Por ejemplo, en los datos de control de calidad proporcionados en el Cuadro 2 (Sección 9.1), el valor del Día 7, de 14,54, se podría considerar un valor atípico “superior”. La presencia de estos valores atípicos es una indicación más de que la gran variabilidad inesperadamente elevada que se observa puede deberse a la variabilidad fundamental.

Si se cumple al menos uno de estos criterios, vaya al Paso 2.

Paso 2

Realice el siguiente experimento:

1. Obtenga 20 resultados en condiciones de repetibilidad. Calcule la varianza correspondiente s_1^2 .
2. Aumente el tamaño de la porción analítica por un factor k (por ejemplo, tamaño triple de la porción analítica, $k = 3$) Si no es posible o práctico aumentar el tamaño de la porción analítica, otra opción es moler y homogeneizar un volumen correspondiente al aumento de k veces el tamaño de la porción analítica antes de tomar una porción analítica del tamaño original.
3. Obtenga 20 resultados en condiciones de repetibilidad a partir de material de ensayo molido finamente o una porción analítica de mayor tamaño. Calcule la varianza correspondiente s_2^2 .
4. Si el cociente $\frac{s_1^2}{s_2^2}$ es superior a 2,17, calcule la desviación estándar que caracteriza la variabilidad fundamental de la siguiente manera:

$$s_F = \sqrt{\frac{k}{(k - 1)} \cdot (s_1^2 - s_2^2)}$$

5. Si el cociente $\frac{s_1^2}{s_2^2}$ es inferior a 2,17, quiere decir que la variabilidad fundamental no es significativa y que no es necesario incluirla en la estimación de la incertidumbre en la medición.

Ejemplo

Cuadro 9: Resultados de un experimento para calcular la variabilidad fundamental

	Experimento 1: Tamaño original de la porción analítica	Experimento 2: Tamaño de la porción analítica triplicado
Muestra 1	14,0	15,1
Muestra 2	11,9	13,8
Muestra 3	10,5	11,8
Muestra 4	14,9	14,0
Muestra 5	13,1	11,4
Muestra 6	9,5	15,7
Muestra 7	15,6	12,4
Muestra 8	18,3	11,5
Muestra 9	12,5	12,1
Muestra 10	16,4	13,7
Muestra 11	18,0	15,8
Muestra 12	14,0	12,5
Muestra 13	13,0	12,8

Muestra 14	20,8	15,1
Muestra 15	10,2	11,8
Muestra 16	21,5	10,6
Muestra 17	13,9	11,1
Muestra 18	17,8	12,9
Muestra 19	7,7	11,4
Muestra 20	12,2	16,3

Obsérvese que en el Experimento 1 se obtienen varios valores llamativamente elevados, lo que indica que la variabilidad fundamental no es insignificante.

Se obtienen los siguientes valores de varianza y el cociente correspondiente:

Cuadro 10: Varianza y su proporción

s_1^2	s_2^2	s_1^2/s_2^2
13,54	3,05	4,44

Como puede observarse, el cociente s_1^2/s_2^2 es superior a 2,17. En consecuencia, la variabilidad fundamental se calcula como

$$s_F = \sqrt{\frac{3}{2} \cdot (s_1^2 - s_2^2)} = 3,97.$$

9.5 PROCEDIMIENTOS PARA DETERMINAR SI LA INCERTIDUMBRE EN LA MEDICIÓN OBTENIDA A PARTIR DE LOS DATOS DE PRECISIÓN DE UN ESTUDIO COLABORATIVO ES COMPLETA

En general, la cantidad de trabajo que implica hacer una evaluación cuantitativa “fiable” cuando la estimación de la incertidumbre en la medición es completa es ingente. Por este motivo, se propone realizar una evaluación cualitativa que permita abordar las dos preguntas que se indican a continuación:

¿Se incluyen en la estimación de la repetibilidad o de la reproducibilidad las contribuciones a la incertidumbre del submuestreo y la preparación de la muestra?

La inclusión o no del submuestreo depende del material de la muestra proporcionado a los laboratorios. Si el material está molido y homogeneizado, la incertidumbre del submuestreo no se incluirá.

Que la preparación de las muestras esté o no completamente incluida depende de los pasos del proceso de preparación de las muestras que el organizador del estudio colaborativo ya haya llevado a cabo.

Si estas fuentes de incertidumbre no quedaran debidamente reflejadas en el estudio colaborativo, será preciso llevar a cabo los experimentos adicionales descritos en la Sección 9.4.

¿Están reflejados en la estimación de la reproducibilidad los efectos del desajuste de la matriz?

Generalmente, no. La influencia del desajuste de la matriz solo se puede determinar mediante la comparación con valores de referencia o con experimentos de aumento de la matriz; véase el procedimiento propuesto en la Sección 9.2. Otro ejemplo se puede encontrar en el Anexo F de la norma ISO TS 23471 [20], donde los efectos del equipo y el operador, además de los efectos del desajuste de la matriz debido a la existencia de diferentes lotes y condiciones de almacenamiento, se analizan mediante un diseño factorial.

10 Influencia de la incertidumbre en la medición en los planes de muestreo: ejemplos

En las *Directrices generales sobre muestreo* [13] se afirma que “los métodos de muestreo del Codex tienen la finalidad de garantizar el uso de procedimientos de muestreo justos y válidos cuando se analicen alimentos para comprobar si se ajustan o no a una determinada norma del Codex sobre productos”. El tamaño de la muestra y el número de aceptación o constante de aceptabilidad de la inspección por atributos o por variables se determinan a partir de los procedimientos y planes de inspección descritos en las normas ISO o en las directrices del Codex. Aunque la incertidumbre en la medición se puede considerar irrelevante para la inspección por atributos, se deben tener en cuenta sus efectos en la inspección por variables.

En la introducción de norma ISO 3951-1:2023 se señala que en el cuerpo de esa parte de la ISO 3951 que el error de medición es insignificante. No obstante, en el Anexo B de la ISO 3951-1 [14] y el Anexo P de la ISO 3951-2 [15] se indican procedimientos para aumentar el tamaño de la muestra en el caso de que la incertidumbre en la medición no sea insignificante. Cabe señalar que estos procedimientos solo son aplicables si el método de medición no tiene ningún sesgo, es decir, si el valor esperado del error de medición es cero (véase el Anexo P.1 de la ISO 3951-2:2013 [15]). En tal caso, la variabilidad total se expresa como

$$\sigma_{total} = \sqrt{\sigma^2 + \sigma_m^2}$$

donde σ es la desviación estándar del proceso y σ_m es la desviación estándar de la medición.

Si σ_m no es insignificante (esto es, mayor que una décima parte de la desviación estándar del muestreo s o la desviación estándar del proceso σ), será necesario aumentar el tamaño de la muestra n hasta $n^* = n \cdot (1 + \gamma^2)$, donde $\gamma = \sigma_m/\sigma$ (se conoce la desviación estándar del proceso σ) o $n^* = n \cdot (1 + \tilde{\gamma}^2)$, donde $\tilde{\gamma}$ es una estimación del límite superior de $\gamma = \sigma_m/\sigma$ (se desconoce la desviación estándar del proceso σ). La constante de aceptabilidad k permanece sin cambios. Para obtener más información al respecto, véase el Anexo P de la norma ISO 3951-2:2013 [15].

Ejemplo

Se analiza un lote de 500 unidades de agua mineral preenvasada para determinar el contenido de sodio. Si no se toma en consideración la incertidumbre en la medición, para un nivel de calidad aceptable (NCA) del 2,5 % (concentración máxima de 200 mg/l) y un nivel de inspección general II, se debe tomar una muestra de 30 elementos (Cuadro A1 del Anexo A y Cuadro B1 del Anexo B de la norma ISO 3951-2 [15]). La producción está bien controlada y los diagramas de control dan una desviación estándar del proceso σ de 2 mg/l. La desviación estándar de la incertidumbre en la medición σ_m es de 1 mg/l y, por lo tanto, no es insignificante. Con $\gamma = \sigma_m/\sigma = 0.5$ y $1 + \gamma^2 = 1.25$, el tamaño de la muestra debe aumentarse a 38 unidades.

Si existe un sesgo, se debe modificar el procedimiento anterior. Una posibilidad sería proceder como sigue¹². La desviación estándar de \bar{x} , la media entre los n resultados de la medición, se expresa como

$$\sigma_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sigma^2 + \sigma_0^2}{n} + \sigma_b^2}$$

donde σ es la desviación estándar del proceso, σ_0 es el componente de repetibilidad de la incertidumbre en la medición (calculado a partir de las n elementos analizados del lote) y σ_b representa la información disponible (por ejemplo, la desviación estándar entre laboratorios obtenida en un estudio de validación de métodos) que se utiliza para estimar el término del sesgo.

El procedimiento modificado es el siguiente:

1. Aumentar el tamaño de la muestra suponiendo que no existe ningún error de medición.
2. Calcular $d = \frac{1}{n} - \frac{\sigma_b^2}{\sigma^2}$.
3. Si $d \leq 0$, la variabilidad engrosada debido a un sesgo no se puede compensar aumentando el tamaño de la muestra.
4. Si $d \leq \frac{1}{2n}$, tal vez no sea apropiado compensar el sesgo aumentando el tamaño de la muestra debido al gran número de muestras necesarias. Entonces se propone reducir el sesgo o utilizar otro método de medición.
5. Si $d > \frac{1}{2n}$, se calculará el nuevo tamaño de la muestra como $n^* = \frac{1 + \frac{\sigma_0^2}{\sigma^2}}{d} = \frac{\sigma^2 + \sigma_0^2}{\frac{\sigma^2}{n} - \sigma_b^2}$.

Ejemplo (continuación del ejemplo anterior).

Ahora suponemos que existe un sesgo de método y que se dispone de una estimación σ_b de 0,2 mg/l. En consecuencia, a partir del valor calculado previamente de $n = 38$, d se calcula como $d = 0,016$. Dado que $d > \frac{1}{2n} = 0,013$, el nuevo tamaño de la muestra se calcula como $n^* = 77$ (con $\sigma_0 = \sigma_m = 1$ mg/l).

¹² Este procedimiento modificado se toma de la fase actual de elaboración del Anexo B de la norma ISO/DIS ISO 3951-6 [16].

Procedimientos de muestreo de productos a granel

Los procedimientos de muestreo de productos a granel se proporcionan en la ISO 10725:2000 [17]. Como en el caso del muestreo de paquetes, estos procedimientos solo son válidos en el supuesto de que no existe sesgo de método. En la actualidad se están elaborando procedimientos modificados para los casos en que no existe un sesgo de método. Por ahora, la explicación se limita al caso en que no exista sesgo.

Una incertidumbre en la medición “dominante” tiene un efecto en el número de muestras de ensayo por muestra compuesta n_T , así como en el número de mediciones por muestra de ensayo n_M . La incertidumbre en la medición es dominante cuando tanto la desviación estándar de la muestra incremental σ_I como la desviación estándar entre las muestras de ensayo σ_P son muy inferiores (una décima parte o menos) que la desviación estándar de la medición σ_M (esto es, la incertidumbre en la medición), la cual debe conocerse y ser estable; véase el Anexo B de la norma ISO 10725 [17]. El número de muestras incrementales por muestra compuesta n_I permanece inalterado, con independencia de si la incertidumbre en la medición es dominante o no. La masa de los incrementos debería ser suficientemente grande como para compensar la variabilidad fundamental.

Ejemplo

Se ha de analizar un lote de trigo a granel para determinar el contenido de cadmio (concentración máxima de, por ejemplo, 0,1 mg/kg). En este ejemplo, se supone que las concentraciones de cadmio en el lote son homogéneas, lo que da lugar a desviaciones estándar σ_I y σ_P muy bajas, estimadas en 0,0015 mg/kg y 0,002 mg/kg, respectivamente. Como las concentraciones son muy bajas, se obtiene una incertidumbre en la medición σ_M = relativamente alta, de 0,025 mg/kg. El intervalo de discriminación D (diferencia entre los niveles acordados de aceptación y rechazo basados en el riesgo) es de 0,02 mg/kg.

Por lo tanto, la desviación estándar de la medición σ_M = de 0,025 mg/kg es dominante (d_I se calcula como 0,075). El número de incrementos por muestra compuesta es $n_I = 6$, el número de muestras de ensayo por muestra compuesta es $n_T = 2$ y el número de mediciones por muestra de ensayo es $n_M = 2$ (que arroja el producto $n_T \cdot n_M = 4$, que se puede interpretar como una medida de la carga de trabajo analítico).

La desviación estándar general combinada σ_0 se calcula como $\sqrt{\frac{n_T \cdot n_M}{n_I} \sigma_I^2 + n_M \sigma_P^2 + \sigma_M^2} \approx 0,03$ mg/kg y se divide por el intervalo de discriminación D a fin de obtener la desviación estándar relativa $d_0 = \sigma_0/D \approx 1,26$. Por medio del Cuadro B1 del Anexo B de la norma ISO 10725 [17], esta desviación estándar relativa d_0 se utiliza para determinar el número ajustado de muestras de ensayo por muestra compuesta $n_T' = 2$ (esto es, n_T queda igual), así como el número ajustado de mediciones por muestra de ensayo $n_M' = 3$, cuyo producto es $n_T' \cdot n_M' = 6$.

Bibliografía

- [1] *Evaluación de datos de medición — Guía para la expresión de la incertidumbre de medida*, JCGM 100:2008.
- [2] S. L. R. Ellison y A. Williams (eds.) EURACHEM/CITAC Guía CG4: *Cuantificación de la incertidumbre en medidas analíticas*, 3.^a edición, QUAM:2012.P1.
- [3] *Evaluación de datos de medición — Suplemento 1 de la “Guía para la expresión de la incertidumbre de medida”— Propagación de incertidumbres aplicando el método de Monte Carlo*, JCGM 101:2008.
- [4] ISO 21748:2017, *Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation* (Guía para utilizar las estimaciones de la repetibilidad, la reproducibilidad y la veracidad en la estimación de la incertidumbre en la medición).
- [5] ISO 5725-2:2019, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 2: *Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method* (Exactitud [veracidad y precisión] de los métodos de medición y sus resultados. Parte 2: Método básico para la determinación de la repetibilidad y la reproducibilidad de un método de medición estándar).
- [6] B. Jülicher, Petra Gowik y Steffen Uhlig (1998), *Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept* (Evaluación de los métodos de detección en los análisis de trazas mediante un concepto de validación interna con base estadística), *The Analyst*.
- [7] B. Jülicher, Petra Gowik y Steffen Uhlig (1998), *A top-down in-house validation based approach for the investigation of the measurement uncertainty using fractional factorial experiments* (Un enfoque de arriba hacia abajo basado en la validación interna para estudiar la incertidumbre en la medición utilizando experimentos factoriales fraccionados), *The Analyst*.

- [8] Vocabulario Internacional de Metrología. Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados (VIM) JCGM 200:2012.
- [9] ISO Guía 35, 4.^a edición (2017), *Reference materials — Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability* (Materiales de referencia. Guía para caracterizar y evaluar la homogeneidad y la estabilidad).
- [10] ISO/IEC 17025:2017, *Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración*.
- [11] CXG 59-2006, *Directrices sobre la estimación de la incertidumbre de los resultados*.
- [12] S. Uhlig y P. Gowik (2018), *Efficient estimation of interlaboratory and in-house reproducibility standard deviation in factorial validation studies* (Estimación eficiente de la desviación estándar entre laboratorios y la desviación estándar interna de la reproducibilidad en estudios de validación factoriales), Journal of Consumer Protection and Food Safety.
- [13] CXG 50-2004, *Directrices generales sobre muestreo*.
- [14] ISO 3951-1:2022, *Sampling procedures for inspection by variables — Part 1: Specification of single sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection for a single quality characteristic and a single AQL* (Procedimientos de muestreo para la inspección por variables. Parte 1: Especificaciones para los planes de muestreo simple regidos por el nivel de calidad aceptable (NCA) para la inspección lote por lote para una única característica de calidad y un NCA único).
- [15] ISO 3951-2:2013, *Sampling procedures for inspection by variables — Part 2: General specification for single sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection of independent quality characteristics* (Procedimientos de muestreo para la inspección por variables. Parte 2: Aspectos generales para los planes de muestreo simple regidos por el nivel de calidad aceptable (NCA) para la inspección lote por lote para una característica de calidad independientes).
- [16] ISO/DIS 3951-6:2019, *Sampling procedures for inspection by variables — Part 6: Specification for single sampling plans indexed by limiting quality (LQ)* (Procedimientos de muestreo para la inspección por variables. Parte 6: Especificación de planes de muestreo simple regidos por la calidad límite).
- [17] ISO 10725:2000, *Acceptance sampling plans and procedures for the inspection of bulk materials* (Procedimientos y planes de muestreo de aceptación para la inspección de productos a granel).
- [18] ISO 5725-1:1994, *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions* (Exactitud [veracidad y precisión] de los métodos de medición y sus resultados. Parte 1: Principios generales y definiciones).
- [19] ISO 5725-3:1994, *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method* (Exactitud [veracidad y precisión] de los métodos de medición y sus resultados. Parte 3: Mediciones intermedias de la precisión de un método de medición estándar). (Actualmente se está preparando una nueva revisión para publicación).
- [20] ISO TS 23471:2022, *Experimental designs for the evaluation of uncertainty – Use of factorial designs for determining uncertainty functions* (Diseños experimentales para la evaluación de la incertidumbre. Utilización de diseños factoriales para determinar las funciones de la incertidumbre).
- [21] S. L. R. Ellison y A. Williams (eds.) EURACHEM/CITAC Guía: Trazabilidad Metrológica en la Medición Química (2.^a edición, 2019).
- [22] ISO 13528:2022, *Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison* (Métodos estadísticos para utilizar en el análisis de la competencia por comparación entre laboratorios).
- [23] Gy P. M. (1979) *Sampling of particulate materials – theory and practice* (Muestreo de materiales particulados. Teoría y práctica). Elsevier, Ámsterdam.
- [24] ISO 19036:2019, Microbiología de la cadena alimentaria. Estimación de la incertidumbre en la medición para determinaciones cuantitativas.