



**PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS**  
**COMITÉ DEL CODEX SOBRE MÉTODOS DE ANÁLISIS Y TOMA DE MUESTRAS**

**Cuadragésima primera reunión**  
**Budapest (Hungría), 11-15 de mayo de 2020**

**DOCUMENTO DE INFORMACIÓN: *DIRECTRICES SOBRE LA INCERTIDUMBRE EN LA MEDICIÓN***

Preparado por Alemania

**Introducción**

1. El Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras, en su 39.<sup>a</sup> reunión (CCMAS39), acordó iniciar un trabajo nuevo sobre la revisión de las *Directrices sobre la incertidumbre en la medición* (CXG 54-2004) y se señaló que un documento de información con ejemplos incluidos apoyaría la revisión de dicho documento.<sup>1</sup>
2. La reunión CCMAS40 adoptó varias decisiones sobre el CXG 54-2004 revisado, incluida la transferencia de ejemplos al documento de información.
3. La reunión CCMAS40 indicó que el documento de información tenía como finalidad dar algunos ejemplos sobre los procedimientos para estimar la incertidumbre de la medición y proporcionar al usuario algunas referencias sobre los temas generales. El documento de información no fue considerado por la reunión CCMAS40 ya que esta tuvo que tener en cuenta los cambios realizados en la revisión del CXG 54 en la sesión. El documento será presentado al CCMAS41 para su consideración.<sup>2</sup>
4. El documento de información ha sido revisado teniendo en cuenta las decisiones de la reunión CCMAS40 y se presenta en el Apéndice I.

**Recomendaciones**

5. Se invita al Comité a considerar el anteproyecto de documento de información (Apéndice I).

---

<sup>1</sup> REP18/MAS, párrs. 60 y 61

<sup>2</sup> REP19/MAS, párrs. 65 y 66

## Proyecto de documento de información sobre la estimación de la incertidumbre de la medición

### 1 Introducción

Toda medición está sujeta a error. El resultado de la medición debe estar siempre acompañado de información sobre su incertidumbre. Dicha información proporciona una indicación de la calidad del resultado de la medición y permite una comparación significativa con otros resultados de medición o valores de referencia. Sin una declaración sobre la incertidumbre de la medición, el resultado de una medición es esencialmente incompleto y no se lo puede interpretar adecuadamente.

Este documento proporciona orientación sobre aquellas fuentes de incertidumbre que se originan en el propio laboratorio, es decir, en relación con los procedimientos y 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 la medida en que son representativas las muestras de laboratorio del contenido que hay en el contenedor. Estas cuestiones se abordan en CXG 50-2004 [12].

La incertidumbre de la medición se define como un parámetro "... que caracteriza la dispersión de los valores que podrían atribuirse razonablemente al mensurando", véase la sección 2.2.3 en la *Guía para la expresión de la incertidumbre en la medición* [1]. El objetivo de este documento es aclarar qué se entiende por esta definición y proporcionar la información necesaria para comprender cómo se relacionan entre sí los diferentes enfoques de evaluación de la incertidumbre de la medición. Esto debería permitir al lector tomar decisiones informadas sobre el mejor procedimiento a adoptar en un caso dado.

En consecuencia, el presente documento proporciona información de fondo y aclara nociones básicas que son fundamentales para la evaluación e interpretación correctas de la incertidumbre de la medición. Primero, se describen y comparan los enfoques de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba. Luego, se presenta el modelo básico para el enfoque de arriba hacia abajo. Ello constituye un marco conveniente para dilucidar algunos de los aspectos conceptuales básicos de la incertidumbre de la medición. En el curso de la discusión, se hará cada vez más claro lo importante que es comprender lo que implica especificar el mensurando y se darán las debidas aclaraciones. La relación entre los enfoques de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba se aclarará aún más 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 desviación estándar, y se examinará el efecto del número de observaciones sobre esta incertidumbre estadística. Luego se proporcionarán diseños específicos para la evaluación de los diferentes componentes del enfoque de arriba hacia abajo, incluidos los diseños para la evaluación de los efectos del submuestreo y de la matriz. Finalmente, habrá ejemplos que ilustrarán cómo influye la incertidumbre de la medición en los planes de muestreo.

### 2 Enfoque de arriba hacia abajo versus enfoque de abajo hacia arriba

El término "enfoque de abajo hacia arriba" se utiliza para denotar cualquier enfoque en el que la incertidumbre de la medición se calcula sobre la base de una ecuación que expresa la relación entre las variables de entrada y el resultado de la medición. Según expresa la sección 4.1.1 de la *Guía para la expresión de la incertidumbre en la medición*[1]: "En la mayoría de los casos, el mensurando  $Y$  no se mide directamente, sino que se determina a partir de  $N$  otras cantidades  $X_1, X_2, \dots, X_N$  a través de una relación funcional  $f$ :

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

Debe enfatizarse 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 un resultado de medición; la densidad óptica, el área de pico y la altura de la señal son ejemplos de variables de entrada.

Un enfoque alternativo, descrito por ejemplo en la Guía EURACHEM/CITAC CG4 [2] y en ISO 21748[3] consiste en hacer uso de los datos de *validación de métodos* disponibles. Según la sección 7.6.1 de la Guía EURACHEM [2]: "Un estudio colaborativo llevado a cabo para validar un método publicado [...] es una fuente valiosa de datos para respaldar una estimación de la incertidumbre". En este enfoque, no existe una "relación funcional" entre las variables de entrada y el resultado de la medición. Más bien, los resultados se obtienen en diferentes condiciones de medición, y la variación total observada se divide en componentes individuales. Este enfoque a menudo se menciona como el enfoque *de arriba hacia abajo*.

Con el fin de obtener medidas de precisión que puedan utilizarse posteriormente para "respaldar la estimación de la incertidumbre" siguiendo el enfoque de arriba hacia abajo, se pueden realizar dos tipos principales de experimentos: estudios de laboratorio único (internos) y de laboratorio múltiple (colaborativos). Hay que recalcar que las medidas de precisión obtenidas en estos dos tipos de estudios no siempre son comparables. No obstante, si no se han tenido en cuenta las fuentes de incertidumbre relevantes, a menudo es

conveniente complementar la información a partir de un estudio realizado en múltiples laboratorios mediante experimentos posteriores llevados a cabo en un solo laboratorio.

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

Una diferencia relacionada con el asunto 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.

Finalmente, otra diferencia entre los dos enfoques es que, mientras el número de componentes en el enfoque de arriba hacia abajo suele ser bajo,<sup>1</sup> el número de variables de entrada en el enfoque de abajo hacia arriba puede ser bastante alto. Por esta razón, en el enfoque de abajo hacia arriba a menudo no es práctico realizar un experimento en el que se puedan obtener de manera confiable estimaciones de las incertidumbres asociadas con todas las variables de entrada. De hecho, el enfoque de abajo hacia arriba permite explícitamente la inclusión de *información previa* con respecto al tamaño de los errores que se puede esperar que surjan en relación con cada fuente (evaluación de Tipo B).

En el caso del enfoque de abajo hacia arriba (y en el caso de que no haya correlaciones entre las diferentes variables de entrada), la incertidumbre de medición combinada (es decir, total), expresada como una desviación estándar, se obtiene de la siguiente manera:

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

donde  $u_c$  denota la incertidumbre combinada,  $u_i$  denota la incertidumbre asociada con la variable de entrada  $i$  y  $c_i$  denota el coeficiente de sensibilidad correspondiente, generalmente obtenido mediante diferenciación parcial ( $c_i = \left(\frac{\partial f}{\partial X_i}\right)^2$ ), véanse las secciones 5.1.2 y 5.1.3 de la *Guía para la expresión de la incertidumbre en la medición*[1].

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

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

donde  $s_L$  denota la desviación estándar entre laboratorios,  $s_r$  denota la desviación estándar de repetibilidad y  $m$  denota el número de repeticiones cuyo valor medio se toma como medida final resultado. Para más información, se remite al lector a la norma ISO 21748 [3].

### 3 Modelo básico para el enfoque de arriba hacia abajo

En esta sección se discute el modelo básico para el enfoque de arriba hacia abajo. El modelo se basa en el supuesto de que están disponibles los datos de un estudio de validación interlaboratorio (también conocido como estudio colaborativo). Dicho estudio se realiza para caracterizar el desempeño de un método analítico. En particular, la caracterización de la precisión<sup>2</sup> de un método analítico puede usarse "para respaldar una estimación de la incertidumbre". Se remite al lector a la serie ISO 5725, en particular a la Parte 2 [4], para obtener información general.

El modelo básico es el siguiente:

<sup>1</sup> El número de componentes se deduce directamente del diseño experimental del estudio de validación del método.

<sup>2</sup> La precisión se define (parafraseando la sección 2.15 en [7]) como el grado de acuerdo entre los resultados de medición independientes obtenidos bajo condiciones específicas. Por ejemplo, la precisión de reproducibilidad caracteriza el acuerdo entre los resultados de diferentes laboratorios, mientras que la precisión de repetibilidad caracteriza el acuerdo entre los resultados obtenidos en condiciones casi idénticas en el mismo laboratorio. La precisión se puede utilizar para derivar una estimación de la incertidumbre de la medición, pero no debe confundirse con la incertidumbre de la medición.

$Y = \text{valor verdadero} + \text{sesgo del método (promedio de laboratorios y matrices)} + \text{sesgo específico de matriz} + \text{sesgo de laboratorio} + \text{error de repetibilidad}$

Para más detalles, se remite al lector a [5] y [6].

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

#### *Valor verdadero*

En general, el valor verdadero no se conoce. Se lo puede estimar promediando por ejemplo a través de métodos, muestras y laboratorios. Sin embargo, es crucial tener en cuenta que en la *Guía para la expresión de la incertidumbre en la medición*[1], la incertidumbre de la medición se define *sin ninguna referencia a un valor verdadero*; más bien, se la define como un parámetro "... que caracteriza la dispersión de los valores que podrían atribuirse razonablemente al mensurando", véase la sección 2.2.3 de la *Guía para la expresión de la incertidumbre en la medición*[1]. Desde entonces, esta definición se ha adoptado en todas las demás normas y documentos de orientación relevantes (EURACHEM [2], VIM [7]). Esto no significa que el valor verdadero ya no desempeñe un papel en la evaluación de la incertidumbre de la medición. Sin embargo, no es la diferencia (no disponible) entre el valor verdadero y el resultado de la medición, sino *la incertidumbre de la corrección del sesgo* lo que debe tenerse en cuenta en la evaluación de la incertidumbre de la medición. En otras palabras, el foco se desplaza del valor verdadero (no disponible) a la incertidumbre en la estimación del sesgo. Se indica que, si hay un valor de referencia certificado disponible junto con un valor de incertidumbre de referencia, este último se puede incluir en la corrección de la incertidumbre de sesgo.

#### *Sesgo del método (promedio entre laboratorios y matrices)*

El sesgo del método en laboratorios y matrices se puede estimar sacando los promedios de laboratorios y matrices. Como se ha explicado en la discusión del valor verdadero, la contribución correspondiente al cálculo de la incertidumbre de la medición consistirá en la incertidumbre en la estimación de este sesgo.

#### *Sesgo específico de la matriz*

En muchos casos, el sesgo de un método depende de la muestra que se examina. En otras palabras: el sesgo varía de una muestra a otra. Tales efectos ocurren cuando la extracción del analito se ve afectada por la matriz, de modo que una parte del analito no se recupera; o cuando una parte de la matriz se extrae junto con el analito e interactúa con el mecanismo físico-químico de la medición, lo que da como resultado un sesgo. El componente correspondiente de la variabilidad total se llama la desviación estándar de la matriz. Es importante tener en cuenta que todas las fuentes de incertidumbre enumeradas 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 un laboratorio a otro. El componente correspondiente de la variabilidad total se llama desviación estándar de laboratorio.

#### *Error de repetibilidad*

Este término representa la variación entre mediciones repetidas (es decir, mediciones independientes realizadas en condiciones de prueba casi idénticas).

## 4 Especificación del mensurando

El concepto "mensurando" claramente juega un papel central en la definición de la incertidumbre de la medición, y arrojará más luz sobre la conexión entre los datos de validación y la incertidumbre de la medición.

Dejando de lado los tecnicismos de la definición de un mensurando<sup>3</sup>, es suficiente señalar que la especificación de un mensurando tiene tres componentes separados:

- especificación de una propiedad, p. ej. *concentración media de arsénico*. Hay que tener en cuenta que el concepto de "analito" corresponde a esta parte de la especificación del mensurando

---

<sup>3</sup> En el VIM [7], el mensurando se define como la "cantidad destinada a ser medida" (definición 2.3). La cantidad, a su vez, se define como la "propiedad de un fenómeno, cuerpo o sustancia, donde la propiedad tiene una magnitud que puede expresarse como un número y una referencia" (definición 1.1). Un ejemplo dado directamente bajo esta definición es la "concentración de la cantidad de etanol en la muestra de vino *i*". El término "referencia" en esta definición se explica en la NOTA 2 como: "Una referencia puede ser una unidad de medida, un procedimiento de medida, un material de referencia o una combinación de ellos".

- especificación de un fenómeno, cuerpo o sustancia con el que está asociada la propiedad, p. ej. *un lote dado de zumo de manzana*. Cabe indicar que el concepto de "matriz", utilizado en la sección anterior, corresponde a esta parte de la especificación del mensurando
- y la especificación de un marco de referencia con respecto a la manera en que se caracteriza la propiedad, p. ej. [ng/ml]

Expresado libremente, la especificación de un mensurando implica por lo tanto establecer (1) *qué* se va a medir, (2) *en qué* se va a medir, y (3) *cómo* se debe expresar el resultado de la medición para garantizar la comparabilidad con otros resultados de medición o valores relevantes

En particular, la especificación del mensurando debe incluir información sobre si la concentración de analito debe medirse en una muestra de laboratorio o en una "muestra más grande" o un lote de productos en un contenedor. Solo en el último caso es relevante la incertidumbre de *muestreo* (véase la Sección 7 para obtener una descripción general de las diferentes fuentes de incertidumbre). Del mismo modo, si los resultados de la medición de varias muestras de laboratorio se utilizan para evaluar la conformidad del material a granel de un contenedor, lo que es relevante es la incertidumbre de medición del valor medio en los resultados correspondientes a las muestras de laboratorio individuales.

En términos más generales, si bien la incertidumbre de la medición siempre se determina sobre la base de la muestra de laboratorio, es importante incluir toda la información disponible sobre la muestra de laboratorio en la evaluación de la incertidumbre de medición, p. ej.

- ¿De dónde viene el material (por ejemplo, de 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 para la muestra de laboratorio individual o para el contenedor)?

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

La especificación del mensurando también debe permitir determinar si se requiere una corrección del sesgo o recuperación, y qué forma debe tomar esta corrección. Por ejemplo, si el mensurando se especifica en términos de la cantidad de analito recuperado, entonces la corrección de recuperación puede no ser apropiada. Por otro lado, si el mensurando se especifica en términos de la cantidad total de analito presente en una muestra de prueba, puede ser necesaria la corrección de recuperación.

Finalmente, puede ser poco práctico o imposible proporcionar una especificación exhaustiva del mensurando. Por esta razón, puede ser necesario incluir un componente adicional de la incertidumbre de la medición, llamada la "incertidumbre de la definición" (véase la definición 2.27 en VIM [7]), para tener en cuenta cualquier ambigüedad ("cantidad finita de detalles") en la especificación del mensurando. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la incertidumbre de la definición puede considerarse insignificante.

## 5 Relación entre el mensurando y los datos de validación

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

Ejemplo 1: La incertidumbre de la medición se está evaluando en un laboratorio dado para un mensurando especificado en términos de concentración del analito en muestras de prueba. El método analítico utilizado se ha validado para el mismo analito, pero sobre la base de extractos y no de muestras de prueba. En otras palabras, el mensurando para el estudio de validación es la concentración del analito en extractos. De ello se deduce que el mensurando para el cual debe evaluarse la incertidumbre de la medición es diferente del mensurando del estudio de validación. En consecuencia, la incertidumbre de la medición no puede evaluarse sobre la base de la caracterización de la dispersión de los resultados de medición del estudio de validación.

Ejemplo 2: La incertidumbre de la medición se evalúa en un laboratorio dado para un mensurando que se especifica en términos de un rango de matrices. El método analítico utilizado ha sido validado para el mismo analito, pero solo para una de las matrices. De ello se deduce que el mensurando para el cual debe evaluarse la incertidumbre de la medición, es diferente del mensurando del estudio de validación. En consecuencia, la incertidumbre de la medición no puede evaluarse con la caracterización de la dispersión de los resultados de la medición del estudio de validación (falta el término de sesgo de la matriz).

Las condiciones bajo las cuales los datos de validación se pueden usar para respaldar la estimación de la incertidumbre de la medición se pueden establecer 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 dentro del laboratorio que está evaluando la incertidumbre de la medición es comparable a la precisión del método tal como se caracteriza en el estudio de validación

**entonces...**

→

se pueden utilizar las estimaciones de la precisión provenientes del estudio de validación en el cálculo de la incertidumbre de medición.

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

## 6 Métodos empíricos versus métodos racionales

En la definición del mensurando, la especificación de la propiedad debe incluir información suficiente para permitir que se seleccione una referencia apropiada (véase 1.1 en el VIM [7]). En particular, es importante distinguir entre

- Método empírico (métodos Tipo I en el sistema del CODEX)
- Método racional (métodos de Tipos II-IV en el sistema del CODEX)

En la Sección 5.4 de EURACHEM [2], se proporciona la siguiente explicación: “*En la medición analítica es particularmente importante distinguir entre mediciones destinadas a producir resultados que son independientes del método utilizado, y aquellas que no están destinadas a este fin. Estas últimas a menudo se denominan métodos empíricos o métodos operacionalmente definidos*”.

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 existe entre los mensurandos *definidos operacionalmente* y *no operacionalmente*, encontrados en la Sección 9.2.3 de la Guía ISO 35 [8]. Se remite al lector asimismo a la Sección 3.1 de la Guía EURACHEM para la rastreabilidad metrológica en la medición química [20].

En lo que respecta a la evaluación de la incertidumbre de la medición, esta distinción tiene la siguiente implicación importante: para los métodos *empíricos* (mensurandos *definidos operacionalmente*) no existe un término de sesgo de método en el modelo básico para el enfoque de arriba hacia abajo descrito en la sección 3. (Hay que tener en cuenta que el enfoque de abajo hacia arriba no permite el *método* de distinción frente a 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 diferentes componentes. En el enfoque *de abajo hacia arriba*, la incertidumbre total se obtiene de los valores de incertidumbre asociados con las variables de entrada individuales. Surge la siguiente pregunta: ¿cuál es la *relación* entre los componentes de un modelo de arriba hacia abajo y las fuentes de incertidumbre incluidas en un modelo de abajo hacia arriba?

Para responder a esta pregunta, ahora se proporciona una visión general de los diferentes tipos de fuentes de incertidumbre, *independientemente del enfoque*. La intención es distinguir categorías amplias 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 visión general puede resultar útil para determinar qué fuentes pueden ser relevantes en un caso determinado y si todas las fuentes relevantes se han incluido en la evaluación de la incertidumbre de medición.

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

- Muestreo (La cuestión de la incertidumbre del muestreo no se aborda en el presente documento. Se remite al lector a CXG 50-2004 [12])
- Almacenamiento y transporte
- Submuestreo
- Condiciones de medición
- Procedimiento de medición
- Efectos computacionales

### Fuente de incertidumbre

### Papel en la incertidumbre de la medición

#### *Muestreo*

Si el mensurando se define en términos de por ejemplo concentración de un analito en un contenedor o en un lote de productos, se requiere muestreo y se debe evaluar su contribución a la incertidumbre de la medición, véase la Sección 7.6 en la norma ISO 17025 [9].

Si el mensurando se define en términos de un solo material de prueba (muestra de laboratorio), entonces no hay contribución a la incertidumbre debido al muestreo. Sin embargo, puede haber una contribución del submuestreo (es decir, obteniendo porciones de prueba de la muestra de laboratorio).

La *variabilidad fundamental* es uno de los "subcomponentes" de la incertidumbre del muestreo; véase la exposición en la Sección 9.4.

#### *Almacenamiento y transporte*

Si las diferentes condiciones de almacenamiento o transporte ejercen un efecto en los resultados de la medición, entonces se debe tener en cuenta la contribución correspondiente a la incertidumbre total.

#### *Submuestreo*

Este término denota tomar porciones de prueba de la muestra de laboratorio. Si esta última no es homogénea (finamente molida en el caso de materia sólida, mezclada o agitada en el caso de líquidos y semisólidos), no se puede garantizar que la incertidumbre del submuestreo sea insignificante. En consecuencia, se requiere una homogeneización adecuada antes del submuestreo para reducir esta fuente de incertidumbre.

La *variabilidad fundamental* es uno de los "subcomponentes" de la incertidumbre del submuestreo, véase la exposición en la Sección 9.4.

#### *Condiciones de medición*

Debe enfatizarse que el término "medición", tal como se usa aquí, incluye cualquier procedimiento de preparación de la muestra y limpieza.

Si diferentes condiciones de medición (por ejemplo, diferentes épocas del año, diferentes técnicos, diferentes reactivos, diferentes equipos) contribuyen a la incertidumbre de la medición, esta fuente debe tenerse en cuenta.

<i>Procedimiento de medición</i>	Este término denota el componente de incertidumbre intrínseco o irreducible asociado con los mecanismos físicos, químicos y bioquímicos involucrados en el procedimiento de medición (incluidos los procedimientos de preparación de muestras y limpieza), por ejemplo, la eficiencia de la extracción. Se puede considerar que las variables de entrada en el enfoque de abajo hacia arriba pertenecen a este encabezado.
<i>Efectos computacionales</i>	Un modelo de calibración y métodos de cálculo, así como procedimientos de integración de picos y un redondeo inexactos también contribuirán a la incertidumbre de la medición.

## 8 Requisitos relativos al tamaño de los datos

Si una desviación estándar se calcula sobre la base de una serie de resultados de medición, ¿qué tan bien caracteriza la dispersión real de los valores? De hecho, si se realizan varias series de mediciones y se calcula un valor de desviación estándar separado para cada una, estos valores de desviación estándar serán diferentes. En otras palabras, una desviación estándar dada, obtenida sobre la base de datos empíricos, solo representa una *estimación* de la desviación estándar "verdadera". Al igual que en el caso de la incertidumbre de medición de un resultado de medición, la incertidumbre de un valor de desviación estándar dado puede caracterizarse en términos de un intervalo de confianza. La Tabla 3 en CXG 59 [10] proporciona intervalos de confianza para los valores de desviación estándar calculados a partir de datos empíricos para diferentes valores de  $N$  (número de observaciones). Por ejemplo, con los valores de  $N = 5$ , el intervalo de confianza para la desviación estándar es  $[0,35 \cdot s, 1,67 \cdot s]$ , donde  $s$  denota la desviación estándar calculada sobre la base de los datos disponibles. Con los valores de  $N = 7$ , el intervalo de confianza para la desviación estándar es  $[0,45 \cdot s, 1,55 \cdot s]$ , que todavía es muy grande.

En consecuencia, se recomienda calcular las desviaciones estándar sobre la base de un mínimo de  $N = 12$  valores (correspondientes a 11 grados de libertad para la estimación de la desviación estándar), en cuyo caso el intervalo de confianza para el estándar la desviación es  $[0,59 \cdot s, 1,41 \cdot s]$ .

En lo que se refiere a la estimación simultánea de por ejemplo la desviación estándar entre laboratorios (o entre matrices) y la desviación estándar de repetibilidad, esta recomendación significa que deben estar disponibles los resultados de medición de al menos 12 laboratorios (o matrices), cada uno con al menos dos réplicas por laboratorio (o matriz).

Se requiere que estén disponibles los datos de al menos ocho laboratorios (véase la Sección 6.3.4 en ISO 5725-1 [17] donde se propone de ocho a 15 laboratorios como un número "común").

En el caso de que se tengan en cuenta *simultáneamente* diferentes fuentes de incertidumbre, por ejemplo, en el enfoque de abajo hacia arriba, el requisito con respecto al tamaño de los datos puede aplicarse a través de la fórmula Satterthwaite. Más específicamente, tomemos el caso de que se incluyen dos fuentes de incertidumbre diferentes en el cálculo de la incertidumbre combinada,  $u_1$  y  $u_2$ . Supongamos que cada uno se obtuvo aplicando la fórmula para la desviación estándar de la muestra sobre la base de los resultados de medición  $n_1$  y  $n_2$ , respectivamente. El número de grados de libertad para la incertidumbre combinada se puede calcular como

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

La recomendación es garantizar un mínimo de 11 grados de libertad para la incertidumbre combinada.

En el caso de que se utilice información previa para un valor individual  $u_i$  (variable de Tipo B) y que no se disponga de información sobre el tamaño de los datos, se sugiere utilizar  $n_i = 7$ . La incertidumbre aproximada  $\pm 50\%$  que corresponde a este tamaño de datos pretende reflejar el



hecho de que, en el caso de las variables de Tipo B, los supuestos de distribución a menudo se basan en "conjeturas educadas".

### Ejemplo de aplicación de la fórmula Satterthwaite

Tomemos el caso de que la incertidumbre de la medición debe evaluarse sobre la base de la siguiente relación funcional, donde el resultado de la medición  $Y$  se expresa en función de 4 variables de entrada:

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

**Tabla 1: Tamaño 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 disponible Tomar $n_4 = 7$	5

Ahora se puede aplicar la fórmula Satterthwaite.  
Grados de libertad para la incertidumbre combinada

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

$$= 9,4$$

## 9 Procedimientos simples para evaluar componentes de incertidumbre

Si los datos de validación están incompletos (es decir, algunas de las fuentes relevantes de incertidumbre no se han caracterizado), se deben realizar más experimentos antes de que se pueda aplicar el enfoque de arriba hacia abajo.

Por ejemplo, en un estudio colaborativo cada laboratorio participante debería recibir idealmente muestras que representen diferentes matrices y diferentes concentraciones de analitos. Sin embargo, debido a restricciones en la disponibilidad de material, los estudios en colaboración a menudo se realizan sobre la base de una sola muestra por participante. En tal caso, casi no se pueden sacar conclusiones sobre el impacto de los efectos de la matriz. En consecuencia, la caracterización del término de sesgo específico de matriz del modelo básico a menudo debe realizarse en un experimento separado.

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

En [11] se proporcionan procedimientos más sofisticados para estimar simultáneamente varios componentes de variación. Se refiere al lector también al CD ISO 5725-3 [18] y DTS 23471 [19].

### 9.1 Procedimiento para caracterizar la variación interna

Si el método analítico es un método interno, se realiza un estudio de validación interno (laboratorio único). Si los datos de validación están incompletos o no están disponibles, los componentes internos de variación pueden caracterizarse en base a un experimento adicional (o datos de control de calidad [CC], siempre que dichos datos estén disponibles y tengan una estructura adecuada).

La variación interna total se llama precisión intermedia y debe reflejar todas las fuentes de incertidumbre relevantes, excepto el sesgo de matriz<sup>4</sup>, en particular, la variación que surge de diferentes condiciones de medición (como operador, lote de reactivos, etc.) dentro del laboratorio, junto con la repetibilidad.

La estructura de los datos experimentales o de CC debe permitir la distinción entre condiciones de repetibilidad interna y condiciones intermedias (día diferente, técnico diferente, lote de reactivo diferente, etc.). La incertidumbre se puede calcular de la siguiente manera:

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

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

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

En el siguiente ejemplo, consideramos que los datos de CC están disponibles para 20 días diferentes. (Si los datos de control de calidad apropiados no están disponibles y se requiere un experimento adicional,  $N = 12$  días son suficientes).

**Tabla 2: Datos de control de calidad internos para el cálculo de valores de desviación estándar intermedios (internos) y de repetibilidad**

	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 desviación estándar entre días y la repetibilidad se calculan de la siguiente manera. Primero presentamos la siguiente notación: los días están indexados  $i = 1, \dots, m$  (en este ejemplo,  $m = 20$ ); las réplicas dentro de cada día se indexan  $j = 1, n$  (en este ejemplo,  $n = 2$ ); y los resultados de medición individuales se denotan  $x_{ij}$ .

<sup>4</sup> Por definición, la precisión intermedia no incluye el sesgo de la matriz, véase 2.22 en VIM [7]. Si se incluye el sesgo de la matriz, se utiliza el término reproducibilidad interna.

Primero, calcule el valor medio general  $\bar{x}$  y los valores medios específicos del día  $\bar{x}_i$ . Luego calcule la suma de cuadrados entre días:

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

y la suma de cuadrados dentro del día:

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

La desviación estándar de repetibilidad interna  $s_{r,interna}$  se obtiene 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, entonces  $s_D = 0$ )

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

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

Para los datos de Tabla 2, los resultados del cálculo son los siguientes:

**Tabla 3: Cálculo de SSB y SSW sobre la base de datos internos de CC**

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	

Se obtienen las siguientes estimaciones de precisión:

**Tabla 4: Estimaciones de precisión obtenidas de los datos internos de CC**

$S_{r,interna}$	$S_D$	$S_I$
1,22	2,59	2,86

## 9.2 Procedimientos para caracterizar la variación entre matrices

En esta sección se supone que la heterogeneidad entre las muestras de laboratorio es insignificante y que el mensurando se especifica en términos de una serie de matrices, de las cuales se seleccionan  $N$  matrices<sup>5</sup>. La selección debe basarse en el uso o alcance previsto del método. Como se explica en la sección 8, se recomienda que, como mínimo, se incluyan  $N = 12$  matrices.

Un enfoque simple para caracterizar la variación entre matrices consiste en agregar las matrices  $N$  y obtener resultados de medición duplicados en un solo laboratorio para cada matriz. De esta manera, la variación entre las matrices (sesgo específico de la matriz) se puede distinguir de la variación dentro de cada matriz (error de repetibilidad). En este procedimiento, la matriz se modela como un efecto aleatorio, y el resultado es una desviación estándar que caracteriza la variación en todas las matrices incluidas en la especificación del mensurando.

---

<sup>5</sup> Por ejemplo, varios tipos diferentes de manzanas, o varias razas de ganado diferentes.

Ejemplo

**Tabla 5: Datos de un experimento para el cálculo del sesgo de la matriz**

	MV1	MV2
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 precisión:

**Tabla 6: Estimaciones de precisión para el cálculo del sesgo de la matriz**

$s_r$	$s_{matriz}$
9,53	12,24

### 9.3 Procedimientos para caracterizar la variación entre laboratorios

Procedimiento 1: Realice un estudio de validación interlaboratorio con un mínimo de  $N = 12$  laboratorios y con resultados de medición duplicados dentro de cada laboratorio. Es necesario garantizar que la heterogeneidad entre las muestras de laboratorio sea insignificante. De esta manera, la variación entre los laboratorios (sesgo de laboratorio) se puede distinguir de la variación dentro de los laboratorios (error de repetibilidad). En este procedimiento, el laboratorio se modela como un efecto aleatorio, y el resultado es una desviación estándar que caracteriza la variación entre los laboratorios.

Ejemplo

**Tabla 7: Datos de un experimento para el cálculo del sesgo de laboratorio**

	MV1	MV2
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 precisión:

**Tabla 8: Estimaciones de precisión para el cálculo del sesgo de laboratorio**

$S_r$	$S_{lab}$
0,30	0,23

Procedimiento 2: Si los datos de ensayos de aptitud están disponibles y un número suficiente de participantes (idealmente, al menos 12) han utilizado el mismo método, entonces estos datos se pueden usar para caracterizar la variación entre laboratorios. Para garantizar una evaluación neutral de los datos y evitar conflictos de intereses, los datos deben provenir de esquemas de ensayos de aptitud administrados por las autoridades competentes.

#### 9.4 Procedimientos para caracterizar la variabilidad fundamental

La variabilidad fundamental es un subcomponente del término de error de repetibilidad del modelo básico que se presenta en la sección 3 y denota la variación irreducible entre muestras que permanece incluso bajo el mayor grado de homogeneidad alcanzable. La variabilidad fundamental refleja la heterogeneidad a nivel de las partículas constituyentes de la muestra; influye en la incertidumbre de los resultados de medición cuando el analito objetivo se encuentra en partículas transportadoras escasamente distribuidas. La variabilidad fundamental aparece dos veces: primero, durante el muestreo, y segundo, durante el submuestreo en el laboratorio, es decir, la extracción de una porción de prueba después de la homogeneización de la muestra de laboratorio. En la práctica, la variabilidad fundamental no despreciable puede reducirse modificando el procedimiento de prueba en dos aspectos: primero, moliendo o triturando o mezclando más finamente el material de prueba, y segundo, aumentando el tamaño de la porción de prueba.

Cabe señalar que, si bien en teoría es factible una división correcta de la variabilidad observada entre muestreo, submuestreo y otros componentes de incertidumbre, hacerlo es difícil en la práctica *cuando la variabilidad fundamental es significativa*. Tomemos el caso de que varias muestras de laboratorio se recogen del contenedor y supongamos que el número de partículas transportadoras en las muestras de laboratorio varía aleatoriamente entre 0 y 10. La variabilidad fundamental entre las submuestras (porciones de prueba) dependerá de la muestra de laboratorio de la que se hayan obtenido. En tal situación, una caracterización correcta de la variabilidad fundamental estaría bastante involucrada. Sería mucho más eficiente asegurar que la variación con respecto al número de partículas portadoras entre las muestras de laboratorio fuera insignificante; en otras palabras, asegurar que cada muestra de laboratorio fuera representativa del contenedor o lote de productos, eliminando así de la ecuación la variabilidad fundamental del muestreo. A menudo, esto se puede lograr aumentando el tamaño de la muestra de laboratorio; pero un punto más general es que una evaluación correcta de la variabilidad fundamental requiere una inclusión apropiada del paso de muestreo, es decir, una consideración de los diferentes pasos desde el muestreo hasta el análisis como un solo proceso<sup>6</sup>.

Entonces surge la pregunta: ¿cómo podemos decidir si la variabilidad fundamental es significativa? La variabilidad fundamental no se puede caracterizar por medio de estudios de homogeneidad

<sup>6</sup> Consideremos el siguiente ejemplo hipotético: un contenedor de 5 t contiene una sola partícula transportadora con un contenido de 5 mg, que se traduce en una concentración promedio de analito de 1 µg/kg en el contenedor. Se recoge una muestra de laboratorio de 5 kg del contenedor. Por lo tanto, con una probabilidad del 99,9%, la muestra de laboratorio no contendrá partículas transportadoras y no habrá una variabilidad fundamental en el paso de submuestreo. Sin embargo, con una probabilidad del 0,1%, la muestra de laboratorio contendrá esa única partícula portadora. En tal caso, si se toma una porción de prueba de 500 g de la muestra de laboratorio, entonces la concentración de analito en la porción de prueba será 0 mg/kg (nueve veces de diez) o 10 mg/kg (una vez de diez). Esto corresponde a una desviación estándar fundamental de 3 mg/kg para el paso de submuestreo, mientras que la desviación estándar fundamental real para el paso completo de muestreo + submuestreo es de 0,1 mg/kg solamente. Esto resulta del hecho de que la concentración de analito en la porción de prueba es de 0 mg/kg (con una probabilidad del 99,99%) o 10 mg/kg (con una probabilidad del 0,01%).

Este ejemplo muestra cómo puede conducir a una desestimación grave la restricción del cálculo de la variabilidad fundamental al paso de submuestreo.

clásicos como los diseños estándar descritos en ISO 13528 [21] y la Guía 35[8]. De hecho, en estos diseños no es posible distinguir la variabilidad fundamental de la heterogeneidad de la muestra per se, de modo que el primero puede confundirse con el segundo.

El siguiente procedimiento, originalmente propuesto en Uhlig (2020) **Error! Reference source not found.**, permite una caracterización de la variabilidad fundamental.

### Paso 1

Compruebe si se cumple uno de los siguientes criterios:

Criterio 1: La desviación estándar de repetibilidad interna es mayor que 3 veces el valor esperado.

Criterio 2: La desviación estándar de repetibilidad interna es mayor que el valor SD de Horwitz.

Criterio 3: Hay presentes valores atípicos "superiores" conspicuos en los datos de CC. Por ejemplo, en los datos de CC proporcionados en la Tabla 2 (Sección 9.1), el valor del Día 7 de 14,54 podría considerarse un valor atípico "superior". La presencia de tales valores atípicos constituye una indicación adicional de que la variabilidad observada inesperadamente grande puede deberse a la variabilidad fundamental.

Si se cumple al menos uno de estos criterios, continúe con el Paso 2.

### Paso 2

Realice el siguiente experimento:

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

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

Ejemplo

**Tabla 9: Datos de un experimento para el cálculo de la variabilidad fundamental**

	Experimento 1: Tamaño de porción de prueba original	Experimento 2: Tamaño de la porción de prueba triplicad
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

Téngase en cuenta que, en el Experimento 1 se obtienen varios valores notablemente grandes, una indicación de que la variabilidad fundamental no es despreciable.

Se obtienen las siguientes variaciones y la proporción correspondiente:

**Tabla 10: Varianzas y su relación**

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

Como se puede ver, la relación  $s_1^2/s_2^2$  es mayor que el valor 2,17. En consecuencia, la variabilidad fundamental se calcula como

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

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

En las *Directrices generales sobre muestreo* [12] 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 para la inspección por atributos o variables se determinan sobre la base de los procedimientos y planes de muestreo descritos en las normas ISO y/o las directrices del CODEX. Si bien la incertidumbre de la medición puede considerarse irrelevante para la inspección por atributos, su impacto en la inspección por variables debe tenerse en cuenta.

En la introducción de la norma ISO 3951-1:2013 se afirma que "en esta parte de la norma ISO 3951 se supone que el error de medición es insignificante [...]". No obstante, se proporcionan procedimientos para aumentar el tamaño de la muestra en el Anexo B de ISO 3951-1 [13] y en el Anexo P de ISO 3951-2 [14] para el caso de que la incertidumbre de medición no sea despreciable. Es importante señalar que estos procedimientos solo son aplicables si "el método de medición es insesgado, es decir, el valor esperado del error de medición es cero" (véase Anexo P.1 en ISO 3951-2:2013 [14]). En este caso la variabilidad total se expresa como

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

donde  $\sigma$  denota la desviación estándar del proceso y  $\sigma_m$  denota la desviación estándar de la medición.

Si  $\sigma_m$  no es despreciable (es decir, más de una décima parte de la desviación estándar de muestreo  $s$  o la desviación estándar del proceso  $\sigma$ ), el tamaño de la muestra  $n$  debe aumentarse a  $n^* = n \cdot (1 + \gamma^2)$  donde  $\gamma = \sigma_m/\sigma$  (se conoce la desviación estándar del proceso  $\sigma$ ) o  $n^* = n \cdot (1 + \tilde{\gamma}^2)$



donde  $\tilde{\gamma}$  es un límite superior estimado de  $\gamma = \sigma_m/\sigma$  (se desconoce la desviación estándar del proceso  $\sigma$ ). La constante de aceptabilidad  $k$  permanece sin cambios. Para más detalles, ver el Anexo P en ISO 3951-2:2013 [14].

### Ejemplo

Se evalúa el contenido de sodio en un lote de 500 unidades de agua mineral embotellada. Si no se tiene en cuenta la incertidumbre de medición, para un NCA acordado de 2,5% (concentración máxima de 200 mg/l), nivel de inspección general II (nivel predeterminado), se debe recolectar una muestra de 30 unidades para evaluación (ISO 3951-2 [14], Anexo A, Tabla A1 y Anexo B, Tabla B1). La producción está bien bajo control y los gráficos de control dan una desviación estándar del proceso  $\sigma$  de 2 mg/l. La desviación estándar de la incertidumbre de medición  $\sigma_m$  es 1 mg/l y, por lo tanto, no es despreciable. Con  $\gamma = \sigma_m/\sigma = 0,5$  y  $1 + \gamma^2 = 1,25$  el tamaño de la muestra debe aumentarse a 38.

Si hay un sesgo, se debe modificar el procedimiento anterior. Una posibilidad sería proceder de la siguiente manera<sup>7</sup>. La desviación estándar de  $\bar{x}$ , la media de los resultados de medición  $n$ , se expresa como

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

donde  $\sigma$  denota la desviación estándar del proceso,  $\sigma_0$  denota el componente de repetibilidad de la incertidumbre de medición (calculado sobre la base de los  $n$  elementos muestreados del lote), y  $\sigma_b$  representa la información disponible (por ejemplo, la desviación estándar entre laboratorios de un estudio de validación de método) utilizada para estimar el término del sesgo.

El procedimiento modificado es el siguiente:

1. Aumentar el tamaño de la muestra bajo el supuesto de que no hay error de medición
2. Calcular  $d = \frac{1}{n} - \frac{\sigma_b^2}{\sigma^2}$
3. Si  $d \leq 0$ , la variabilidad inflada debido a un sesgo no se puede compensar mediante un aumento en el tamaño de la muestra.
4. Si  $d \leq \frac{1}{2n}$ , la compensación de sesgo mediante un aumento en el tamaño de la muestra puede no ser apropiada debido a la gran cantidad de muestras requeridas. Luego se sugiere reducir el sesgo o utilizar otro método de medición.
5. Si  $d > \frac{1}{2n}$ , calcular el nuevo tamaño de 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 se supone que hay un sesgo de método y que hay disponible una estimación de  $\sigma_b$  de 0,2 mg/l. Por consiguiente, sobre la base del valor previamente calculado de  $n = 38$ ,  $d$  se calcula como  $d = 0,016$ . Desde  $d > \frac{1}{2n} = 0,013$ , el nuevo tamaño de la muestra se calcula como  $n^* = 77$  (con  $\sigma_0 = \sigma_m = 1$  mg/l).

Los procedimientos para el muestreo a granel se proporcionan en ISO 10725:2000 [16]. Como en el caso del muestreo de paquetes, estos procedimientos solo son válidos bajo el supuesto de que no hay sesgo de método. Actualmente se están desarrollando procedimientos modificados para el caso de que exista un sesgo de método. Por ahora, la discusión se limita al caso de que no hay sesgo.

Una incertidumbre de medición *dominante* tiene un efecto en el número de muestras de prueba por muestra compuesta  $n_T$ , así como en el número de mediciones por muestra de prueba  $n_M$ . La incertidumbre de la medición es dominante cuando tanto la desviación estándar del incremento de

<sup>7</sup> Este procedimiento modificado se toma de la etapa actual de desarrollo del Anexo B de ISO/WD ISO 3951-6 [15].

muestreo  $\sigma_I$  como la desviación estándar entre las muestras de prueba  $\sigma_P$  son mucho menores (una décima o menos) que la desviación estándar de la medición  $\sigma_M$  (es decir, la incertidumbre de medición), que debe ser conocida y estable, ver Anexo B en ISO 10725 [16]. El número de incrementos de muestra por muestra compuesta  $n_I$  permanece sin cambios, sin importar si la incertidumbre de medición es dominante o no. La masa de los incrementos debe ser lo suficientemente grande como para compensar la variabilidad fundamental.

### Ejemplo

Se debe evaluar el contenido de cadmio en una gran cantidad de material a granel de trigo (concentración máxima, por ejemplo, 0,1 mg/kg). En este ejemplo se supone que las concentraciones de cadmio en el lote son homogéneas, lo que resulta en desviaciones estándar muy bajas  $\sigma_I$  y  $\sigma_P$ , estimadas como 0,0015 mg/kg y 0,002 mg/kg, respectivamente. Como las concentraciones son muy bajas, se obtiene una incertidumbre de medición relativamente alta  $\sigma_M = 0,025$  mg/kg. El intervalo de discriminación  $D$  (diferencia entre los niveles acordados de aceptación y rechazo basados en el riesgo) es 0,02 mg/kg. La desviación estándar de medición  $\sigma_M = 0,025$  mg/kg es, por lo tanto, dominante ( $d_I$  se calcula como 0,075). El número de incrementos por muestra compuesta es  $n_I = 6$ , el número de muestras de prueba por muestra compuesta es  $n_T = 2$  y el número de mediciones por muestra de prueba es  $n_M = 2$  (produciendo un producto  $n_T \cdot n_M = 4$ , que puede interpretarse como una medida de la carga de trabajo analítico). La desviación estándar general combinada  $\sigma_0$  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  $D$  para obtener la desviación estándar relativa  $d_0 = \sigma_0/D \approx 1,26$ . Mediante la Tabla B1 en el Anexo B de ISO 10725 [16], esta desviación estándar relativa  $d_0$  se utiliza para determinar el número ajustado de muestras de prueba por muestra compuesta  $n_T = 2$  (es decir,  $n_T$  sigue siendo el mismo) así como el número ajustado de mediciones por muestra de prueba  $n_M = 3$ , produciendo un producto  $n_T \cdot n_M = 6$ .

### Referencias

- [1] Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement, JCGM 100:2008.
- [2] S L R Ellison and A Williams (eds.) EURACHEM/CITAC Guide CG4: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, Third Edition, QUAM:2012.P1.
- [3] ISO 21748:2010, Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation.
- [4] ISO 5725-2:1994, 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.
- [5] B Jülicher, Petra Gowik and Steffen Uhlig (1998) Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept, The Analyst.
- [6] B Jülicher, Petra Gowik and Steffen Uhlig (1998) a top-down in-house validation based approach for the investigation of the measurement uncertainty using fractional factorial experiments, The Analyst.
- [7] Vocabulario internacional de metrología - Conceptos básicos y generales y términos asociados (VIM), JCGM 200:2012.
- [8] ISO Guide 35, Fourth edition (2017), Reference materials — Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability.
- [9] ISO/IEC 17025:2017, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
- [10] CXG 59-2006, Directrices sobre estimación de incertidumbre de resultados.
- [11] S Uhlig and P Gowik (2018) Efficient estimation of interlaboratory and in-house reproducibility standard deviation in factorial validation studies, Journal of Consumer Protection and Food Safety.
- [12] CXG 50-2004, Directrices generales sobre muestreo.

- [13] ISO 3951-1:2016, 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.
- [14] 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.
- [15] ISO/WD 3951-6:2019, Sampling procedures for inspection by variables — Part 6: Specification for single sampling plans indexed by limiting quality (LQ).
- [16] ISO 10725:2000, Acceptance sampling plans and procedures for the inspection of bulk materials.
- [17] ISO 5725-1:1994, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions.
- [18] 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.
- [19] DTS 23471, Experimental designs for the evaluation of uncertainty – Use of factorial designs for determining uncertainty functions.
- [20] S L R Ellison and A Williams (eds.) EURACHEM/CITAC Guide: Metrological Traceability in Chemical Measurement (Second Edition 2019).
- [21] ISO 13528:2015, Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison.
- [22] S Uhlig, B Colson and P Gowik (2020) A procedure for estimating fundamental variability, submitted for publication.