



# Un modelo alternativo para los estudios de homogeneidad en la producción de materiales de referencia.

**Katherin Holguin Agudelo**

Universidad Santo Tomás  
Facultad de Estadística  
División de Ciencias Económicas y Administrativas  
Bogotá, D.C., Colombia  
2024

# Un modelo alternativo para los estudios de homogeneidad en la producción de materiales de referencia

**Katherin Holguin Agudelo**

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:  
**Magíster en Estadística Aplicada**

Director:

Wilmer Darío Pineda Rios  
Ph.D (c) Estadística

Co-director:

Diego Alejandro Ahumada Forigua  
Magíster en Ciencias Químicas

Universidad Santo Tomás  
Facultad de Estadística  
División de Ciencias Económicas y Administrativas  
Bogotá, D.C., Colombia  
2024

## Dedicatoria

A Dios, a mi familia, a mi amor y a la vida que me ha dado tanto.

# Agradecimientos

Agradezco primero a Dios por su amor y por darme la oportunidad de estudiar, prepararme y salir adelante.

A mis padres Erson Holguin y Ligia Agudelo y a mi familia por su amor incondicional y apoyo en todas las circunstancias.

A mi abuela Eulalia Viveros, quien fue una mujer valiente e inteligente que me enseñó a tener un propósito y avanzar en la vida.

A mi amor, por su paciencia, por su cariño y admiración, que me dieron ánimos para superar cualquier reto para lograr esta meta.

A mi director de trabajo de grado, el profesor Wilmer Pineda y a mi codirector Diego Ahumada, quienes son excelentes profesionales que tienen y tendrán mi admiración total siempre, gracias infinitas por su apoyo y confianza brindada en este proceso.

A mis grandes amigos Gustavo Gómez y Antonio Possolo por sus excelentes ideas y aportes.

A los compañeros del Instituto Nacional de Metrología, Johanna Abella y Diego Garzón, por su ayuda en la captura de información del diseño experimental.

## Resumen

El uso adecuado de materiales de referencia (MR) es fundamental en laboratorios de ensayo y calibración, donde se requieren materiales homogéneos (que garanticen el mismo valor de la propiedad) y estables (Centro Español de Metrología (2012)) para validar métodos de medición, calibrar equipos y garantizar la validez de los resultados. La guía ISO 35:2017 define la incertidumbre de homogeneidad ( $u_{homo}$ ) como la incertidumbre asociada a la heterogeneidad detectada tanto entre como dentro de los MR en su proceso de producción, se sugiere estimar utilizando diseños experimentales y el Análisis de Varianza (ANOVA). Sin embargo, la aplicabilidad y la interpretación de esta técnica puede tener inconvenientes cuando se observan comportamientos asimétricos entre las botellas analizadas, dado que al asumir normalidad puede ocasionar problemas de sobreestimación o subestimación de esta incertidumbre, lo que puede llevar a decisiones erróneas y consecuencias costosas al rechazar o aceptar un lote, que puede generar pérdida de confianza en los clientes y hasta la pérdida de acreditación o reconocimiento del laboratorio.

Este estudio propone un modelo alternativo que emplea la distribución Skew-Normal para estimar el efecto del factor aleatorio entre botellas, considerando un parámetro de forma en la distribución que permitirá cuantificar la asimetría o desplazamientos con respecto al valor central. Se utilizaron algoritmos de optimización cuasi-newton (L-BFGS-B) y opcionalmente en el caso de que se presente limitaciones en la convergencia se utilizará el algoritmo genético (NSGA-II) para maximizar la función de verosimilitud y con ello encontrar los valores óptimos para  $\mu$ ,  $s_{\tau}^2$ ,  $s_e^2$  y  $\alpha$ . Este modelo alternativo busca evaluar posibles sesgos que afecten la precisión del método y, por ende, la homogeneidad de un material de referencia. La aplicación se centró en la producción de un material de referencia de elementos en aguas, evaluando el modelo propuesto en diferentes niveles de homogeneidad inducidos mediante análisis gravimétricos.

El modelo propuesto incorpora el parámetro de forma  $\alpha$  en la cuantificación de  $s_{\tau}^2$ , ajustando esta estimación sin sobreestimar la varianza. Se concluyó que este enfoque permite estimaciones de incertidumbre relativa comparables con técnicas tradicionales (ANOVA y DerSimonian-Laird) y es apto para casos donde no se cumplen los supuestos de normalidad para el efecto entre botellas. Aunque presenta limitaciones en presencia de muchos puntos atípicos relacionados con la heterogeneidad dentro de la botella, el modelo se muestra adecuado para su propósito previsto.

**Palabras clave:** Diseño de Experimentos, Materiales de Referencia, Estudios de homogeneidad, ANOVA una vía, Factor Aleatorio, Distribución Skew-normal, incertidumbre de medición, Incertidumbre de homogeneidad, DerSimonian Laird (DL), Análisis Gravimétrico, Optimización, máxima verosimilitud.

# Abstract

The proper use of reference materials (RMs) is crucial in testing and calibration laboratories, where homogeneous (ensuring the same property value) and stable materials (Centro Español de Metrología (2012)) are required to validate measurement methods, calibrate equipment, and ensure the validity of results. ISO Guide 35:2017 defines the homogeneity uncertainty ( $u_{homo}$ ) as the uncertainty associated with the detected heterogeneity both between and within RMs during their production process. It is suggested to estimate this uncertainty using experimental designs and Analysis of Variance (ANOVA). However, the applicability and interpretation of this technique may pose challenges when asymmetric behaviors are observed among the analyzed bottles. Assuming normality can lead to overestimation or underestimation of this uncertainty, potentially resulting in incorrect decisions and costly consequences when accepting or rejecting a batch. This could lead to a loss of trust from clients and even the loss of laboratory accreditation or recognition.

This study proposes an alternative model that employs the Skew-Normal distribution to estimate the effect of random factors among bottles. A shape parameter in the distribution allows quantifying asymmetry or deviations from the central value. Quasi-Newton optimization algorithms (L-BFGS-B) were used, and optionally, in case of convergence limitations, the genetic algorithm (NSGA-II) was employed to maximize the likelihood function and find optimal values for  $\mu$ ,  $s^2\tau$ ,  $s^2e$ , and  $\alpha$ . This alternative model aims to assess potential biases affecting method precision and, consequently, the homogeneity of a reference material. The application focused on producing a reference material for elements in water, evaluating the proposed model at different levels of induced homogeneity through gravimetric analysis.

The proposed model incorporates the shape parameter  $\alpha$  in the quantification of  $s^2$ , adjusting this estimation without overestimating the variance. It was concluded that this approach allows for uncertainty estimates comparable to traditional techniques (ANOVA and DerSimonian-Lair) and is suitable for cases where the normality assumptions for the effect between bottles are not met. Although it has limitations in the presence of many outliers related to heterogeneity within the bottle, the model proves suitable for its intended purpose.

**Keywords:** Design of Experiments, Reference Materials, Homogeneity Studies, ANOVA One Way, Random Factor, Skew-normal Distribution, Measurement uncertainty, Homogeneity uncertainty, DerSimonian Laird (DL), Gravimetric Analysis, Optimization, maximum likelihood

# Lista de Figuras

1-1. Esquema de evaluación de homogeneidad . . . . .	4
4-1. Estructura General de un diseño experimental . . . . .	11
4-2. Partición de la variabilidad total- ANOVA . . . . .	13
4-3. Tipos de asimetría en las distribuciones . . . . .	17
4-4. Función de densidad Skew-Normal . . . . .	19
4-5. Función de probabilidad acumulada de la distribución Skew-Normal . . . . .	19
4-6. Proceso General de Estimación de parámetros . . . . .	21
4-7. Diagrama de flujo preparación MR. . . . .	29
5-1. Metodología Proyecto de grado . . . . .	36
5-2. Proceso de preparación lotes . . . . .	37
5-3. Efecto vs. Tamaño de muestra . . . . .	41
5-4. Potencia de la prueba vs. Tamaño de muestra . . . . .	41
5-5. Simulación para valores de $\mu$ . . . . .	51
5-6. Simulación para valores de $s_{\tau}^2$ . . . . .	52
5-7. Simulación para valores de $s_e^2$ . . . . .	53
5-8. Simulación para valores de $\alpha$ . . . . .	53
6-1. Listado de Isótopos No Seleccionados . . . . .	56
6-2. Listado de Isótopos Seleccionados . . . . .	57
6-3. Efecto de la corrección del estándar Interno sobre la respuesta de $^{44}\text{Ca}$ . . . . .	59
6-4. Efecto de la corrección del estándar interno sobre la respuesta de $^{53}\text{Cr}$ . . . . .	61
6-5. Efecto de la corrección del estándar interno sobre la respuesta de $^{203}\text{Tl}$ . . . . .	62
6-6. Boxplot para $^{44}\text{Ca}$ . . . . .	64
6-7. Boxplot por lote $^{53}\text{Cr}$ . . . . .	65
6-8. Boxplot por lote $^{203}\text{Tl}$ . . . . .	66
6-9. Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento $^{44}\text{Ca}$ para lote 1 y lote 2 . . . . .	69
6-10. Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento $^{44}\text{Ca}$ para lote 3 y lote 4 . . . . .	70
6-11. Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento $^{53}\text{Cr}$ para lote 1 y lote 2 . . . . .	71
6-12. Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento $^{53}\text{Cr}$ para lote 3 y lote 4 . . . . .	72
6-13. Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento $^{203}\text{Tl}$ para lote 1 y lote 2 . . . . .	74
6-14. Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento $^{203}\text{Tl}$ para lote 3 y lote 4 . . . . .	75
6-15. Contribución a la varianza total para $^{44}\text{Ca}$ . . . . .	77
6-16. Contribución a la varianza total para el elemento $^{53}\text{Cr}$ . . . . .	78
6-17. Contribución a la varianza total para el elemento $^{203}\text{Tl}$ . . . . .	79

<b>B-1.</b> <i>Espectrómetro de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS)</i> . . . . .	97
<b>B-2.</b> <i>Componente funcional equipo ICP-MS</i> . . . . .	97
<b>C-1.</b> <i>Estándar Interno Seleccionados <math>^{62}\text{Ni}</math></i> . . . . .	99
<b>C-2.</b> <i>Boxplot por lote - elemento <math>^{62}\text{Ni}</math></i> . . . . .	100
<b>C-3.</b> <i>Contribución a la varianza total para el elemento <math>^{62}\text{Ni}</math></i> . . . . .	101
<b>C-4.</b> <i>Estándar Interno Seleccionados <math>^{23}\text{Na}</math></i> . . . . .	102
<b>C-5.</b> <i>Boxplot por lote - elemento <math>^{23}\text{Na}</math></i> . . . . .	103
<b>C-6.</b> <i>Contribución a la varianza total para el elemento <math>^{23}\text{Na}</math></i> . . . . .	104
<b>C-7.</b> <i>Estándar Interno Seleccionados <math>^{59}\text{Co}</math></i> . . . . .	105
<b>C-8.</b> <i>Boxplot por lote - elemento <math>^{59}\text{Co}</math></i> . . . . .	106
<b>C-9.</b> <i>Contribución a la varianza total para el elemento <math>^{59}\text{Co}</math></i> . . . . .	107
<b>C-10</b> <i>Estándar Interno Seleccionados <math>^{66}\text{Zn}</math></i> . . . . .	108
<b>C-11</b> <i>Boxplot por lote - elemento <math>^{66}\text{Zn}</math></i> . . . . .	109
<b>C-12</b> <i>Contribución a la varianza total para el elemento <math>^{66}\text{Zn}</math></i> . . . . .	110
<b>C-13</b> <i>Estándar Interno Seleccionados <math>^{55}\text{Mn}</math></i> . . . . .	111
<b>C-14</b> <i>Boxplot por lote - elemento <math>^{55}\text{Mn}</math></i> . . . . .	112
<b>C-15</b> <i>Contribución a la varianza total para el elemento <math>^{55}\text{Mn}</math></i> . . . . .	113
<b>C-16</b> <i>Estándar Interno Seleccionados <math>^{25}\text{Mg}</math></i> . . . . .	114
<b>C-17</b> <i>Boxplot por lote - elemento <math>^{25}\text{Mg}</math></i> . . . . .	115
<b>C-18</b> <i>Contribución a la varianza total para el elemento <math>^{25}\text{Mg}</math></i> . . . . .	116
<b>C-19</b> <i>Estándar Interno Seleccionados <math>^{208}\text{Pb}</math></i> . . . . .	117
<b>C-20</b> <i>Boxplot por lote - elemento <math>^{208}\text{Pb}</math></i> . . . . .	118
<b>C-21</b> <i>Contribución a la varianza total para el elemento <math>^{208}\text{Pb}</math></i> . . . . .	119

# Lista de Tablas

1-1. Instituciones de metrología . . . . .	3
4-1. ANOVA - un Factor efectos fijos . . . . .	14
4-2. ANOVA - un Factor aleatorio . . . . .	15
5-1. Elementos seleccionados . . . . .	37
5-2. Especificación de los lotes . . . . .	42
5-3. Aleatorización de las botellas por Lote . . . . .	43
5-4. Estudio de Simulación . . . . .	50
5-5. Escenarios para la evaluación de la probabilidad de cobertura . . . . .	50
5-6. Probabilidad de Cobertura del intervalo de confianza . . . . .	51
6-1. Masas lotes 2 (Masa Empírica) . . . . .	54
6-2. Masas lotes 3 (Masa Empírica) . . . . .	55
6-3. Masas lotes 4 (Masa Empírica) . . . . .	55
6-4. Precisión de $^{44}\text{Ca}$ empleando los diferentes estándares internos . . . . .	60
6-5. Precisión de $^{53}\text{Cr}$ empleando los diferentes estándares internos . . . . .	61
6-6. Precisión $^{203}\text{Tl}$ empleando los diferentes estándares internos . . . . .	63
6-7. Estadísticas Descriptivas $^{44}\text{Ca}$ . . . . .	64
6-8. Estadísticas Descriptivas para $^{53}\text{Cr}$ . . . . .	65
6-9. Estadísticas Descriptivas para $^{203}\text{Tl}$ . . . . .	67
6-10. Resultados modelos Lote 1 y lote 2 . . . . .	86
6-11. Resultados modelos Lote 3 y lote 4 . . . . .	87
6-12. Estimación de Incertidumbre relativa . . . . .	89
A-1. Proceso de pesaje Lote 2 . . . . .	94
A-2. Proceso de pesaje Lote 3 . . . . .	95
A-3. Proceso de pesaje Lote 4 . . . . .	95
C-1. Medidas de precisión por estándar interno para $^{62}\text{Ni}$ . . . . .	100
C-2. Estadísticas Descriptivas $^{62}\text{Ni}$ . . . . .	101
C-3. Medidas de precisión por estándar interno para $^{23}\text{Na}$ . . . . .	102
C-4. Estadísticas Descriptivas $^{23}\text{Na}$ . . . . .	103
C-5. Medidas de precisión por estándar interno para $^{59}\text{Co}$ . . . . .	105
C-6. Estadísticas Descriptivas $^{59}\text{Co}$ . . . . .	106
C-7. Medidas de precisión por estándar interno para $^{66}\text{Zn}$ . . . . .	108
C-8. Estadísticas Descriptivas $^{66}\text{Zn}$ . . . . .	109

---

C-9. <i>Medidas de precisión por estándar interno para <math>^{55}\text{Mn}</math></i> . . . . .	111
C-10 <i>Estadísticas Descriptivas <math>^{55}\text{Mn}</math></i> . . . . .	112
C-11 <i>Medidas de precisión por estándar interno para <math>^{25}\text{Mg}</math></i> . . . . .	114
C-12 <i>Estadísticas Descriptivas <math>^{25}\text{Mg}</math></i> . . . . .	115
C-13 <i>Medidas de precisión por estándar interno para <math>^{208}\text{Pb}</math></i> . . . . .	117
C-14 <i>Estadísticas Descriptivas <math>^{208}\text{Pb}</math></i> . . . . .	118
C-15 Resultados modelos Lote 1 . . . . .	120
C-16 Resultados modelos Lote 2 . . . . .	121
C-17 Resultados modelos Lote 3 . . . . .	122
C-18 Resultados modelos Lote 4 . . . . .	123
C-19 Coeficiente de asimetría - Re-parametrización skew-normal . . . . .	124
C-20 <i>Estimación de Incertidumbre relativa Lote 1 y Lote 2</i> . . . . .	124
C-21 <i>Estimación de Incertidumbre relativa lote 3 y lote 4</i> . . . . .	125

# 1. Introducción

El agua es un elemento vital para el consumo del ser humano y el desarrollo de diferentes actividades tales como agricultura, procesos industriales, producción de energía, entre otros. Dado lo anterior, es relevante el monitoreo de la calidad del agua con el fin de identificar posibles problemas de contaminación o características que no permitan su uso para una actividad u otro. En Colombia se han adoptado diversos documentos que presentan las disposiciones y directrices legales que tratan sobre la sostenibilidad del agua. Entre estos documentos, se encuentra la Policía Nacional para la Gestión Integral del Recurso Hídrico, donde una de sus estrategias es el monitoreo, seguimiento y evaluación de la calidad del agua; y las resoluciones 2115 de 2007 y 1207 de 2014 en las cuales se definen los criterios de calidad que debe cumplir el agua según su uso potable, agrícola e industrial.

Con el propósito de asegurar lo estipulado en la reglamentación, existen laboratorios que se encargan de evaluar cada uno de los parámetros relacionados con la calidad del agua; estos laboratorios, deben contar con métodos de medición que permitan entregar resultados confiables, pues a partir de estos se asegura la inocuidad de un agua, se da viabilidad a la elaboración de nuevos productos o se generan acciones sancionatorias. Dentro de las mediciones relevantes en agua, se encuentra la medición de elementos tóxicos y no tóxicos, pues estos definen algunas de las propiedades más relevantes para su uso, adicional a que son el mejor indicador ambiental de muchos de los procesos industriales. Por lo anterior, y dadas las implicaciones sociales, económicas y legales asociadas a los resultados de medición de elementos en agua, los laboratorios de ensayo deben demostrar su competencia técnica, lo cual se realiza a través de la acreditación de sus procesos de medición.

La acreditación es un proceso mediante el cual, un organismo autorizado evalúa y declara formalmente que un laboratorio es técnicamente competente para la realización de un ensayo o grupo de ensayos determinados <sup>1</sup>. Para lo anterior, los laboratorios de ensayo deben contar con diferentes herramientas que le permitan demostrar que sus procesos de medición son idóneos para emitir resultados confiables. Dentro de estas herramientas se encuentran participación de ensayos de aptitud, realizar procesos de aseguramiento de la validez de los resultados y uso de materiales de referencia, siendo estos últimos determinantes para demostrar la competencia técnica del laboratorio.

Según el Centro Español de Metrología (2012) un MR es un material suficientemente homogéneo y estable con respecto a propiedades especificadas, establecido como apto para su uso previsto en una medición o en un examen de propiedades cualitativas. Los materiales de referencia son ampliamente usados en diversas aplicaciones, a continuación se identifican algunas <sup>2</sup>:

---

<sup>1</sup>Tomado de: Interempresas (2011). La Acreditación, Página web: <https://onx.la/95850>

<sup>2</sup>Tomado de: INM (2020). Materiales de referencia. Página web: <https://n9.cl/62vij>

- La calibración/verificación de instrumentos;
- La validación/confirmación de métodos de medición;
- El establecimiento de cadenas de trazabilidad metroológicas;
- Uso como ítems de Ensayos de aptitud/comparación inter laboratorios;
- El aseguramiento de la validez de los resultados de una medición, entre otros.

Con el objetivo de brindar un contexto más completo sobre la producción de materiales de referencia a nivel mundial, se han destacado en la tabla **1-1** algunos de los principales productores. Estos se han seleccionado en virtud de su destacado alcance en la producción de materiales de referencia, avances tecnológicos, innovación, así como su contribución a trabajos académicos, entre otros criterios significativos. Esta recopilación abarca Institutos Nacionales y laboratorios acreditados de diversas naciones, incluyendo Alemania, países europeos, Estados Unidos y Colombia.

**Tabla 1-1.: Instituciones de metrología**

Región/Pais	Organización	página web
Alemania	Federal Institute for Materials Research and Testing (BAM)	<a href="https://www.bam.de/Navigation/EN/Home/home.html">https://www.bam.de/Navigation/EN/Home/home.html</a>
Europa	European Reference Materials	<a href="https://ec.europa.eu/jrc/en/reference-materials">https://ec.europa.eu/jrc/en/reference-materials</a>
Estados Unidos	National Institute of Standards and Technology (NIST)	<a href="https://www.nist.gov/srm">https://www.nist.gov/srm</a>
Estados Unidos	Sigma-Aldrich RTC	<a href="http://www.cromlab.es/EST_RTC.htm">http://www.cromlab.es/EST_RTC.htm</a>
Colombia	Instituto Nacional de Metrología (INM)	<a href="https://inm.gov.co/web/">https://inm.gov.co/web/</a>

**Nota:** Tabla de elaboración propia

Los requisitos para la producción de estos materiales se establecen en la ISO 17034:2016 (Trapmann et al. (2017)) y dependiendo de la naturaleza y tipo de material a producir, deben realizarse estudios que permitan garantizar que el ítem es suficiente, estable y homogéneo para ser usado, para ello a nivel mundial se ha empleado la Guía 35 (2017) y estrategias de autores como Ellison and Botha (2018).

Se resalta que la producción de materiales de referencia es un proceso que está compuesto por las siguientes etapas<sup>1</sup>:

1. Preparación de material candidato
2. La evaluación de la homogeneidad
3. La evaluación de la estabilidad a corto plazo (permite definir condiciones de transporte)
4. La evaluación de la estabilidad a largo plazo (determina la vida útil del material)
5. Información del material (valor de referencia e incertidumbre)
6. La certificación de la propiedad (si aplica).

Según Linsinger et al. (2001) la preparación del material debe estar enfocada en reducir la heterogeneidad y la falta de estabilidad de los materiales, lo cual se realiza a través del mejoramiento de sus propiedades fisicoquímicas. Es importante mencionar que la mayoría de los MR, son producidos en lotes, lo que quiere decir que el productor debe asegurar que cada una de las unidades

son similares y esto se realiza a través de un estudio de homogeneidad. A través de este estudio, se puede garantizar que cada unidad tenga el mismo valor de la propiedad (esto contempla pequeñas variaciones tolerables de acuerdo con los requerimientos definidos para la producción del material), lo cual es un requisito que debe evaluarse tanto dentro (para el caso de sólidos) como entre unidades producidas.

Para el propósito de evaluar homogeneidad de un MR, según la literatura consultada, existe un método usado desde hace más de 30 años (Biagini et al. (1995)) en donde se plantea el uso de un Análisis de Varianza (ANOVA) de una vía con la siguiente estructura:

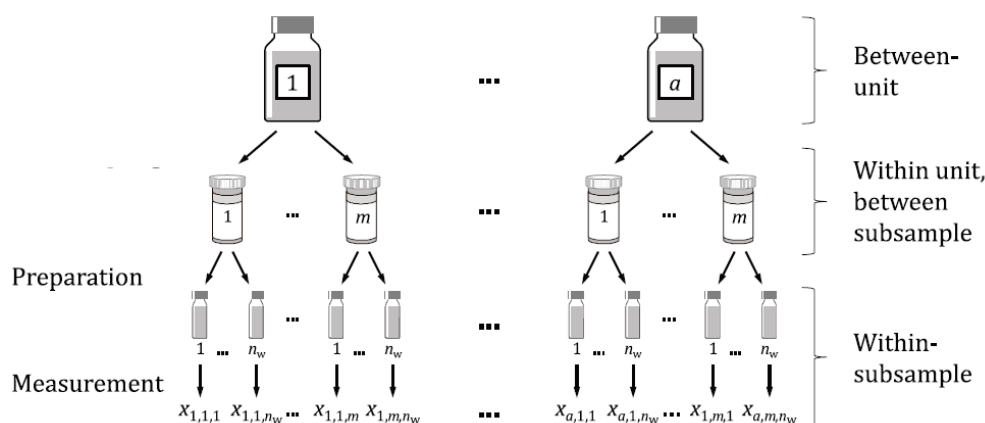
$$Y_{i,j} = \mu + \tau_i + e_{i,j}$$

Donde  $\mu$  es la verdadera gran media del lote que fue muestreado;  $\tau_i$  el efecto de la unidad  $i$  y  $e_{i,j}$  es el error de medición en la determinación  $j$  del contenido de la botella  $i$ .

Generalmente, se asume  $\tau_i$  como aleatorio dado que proviene de un muestreo de unidades y con una distribución Gaussiana asociada con media cero y desviación estándar  $\sigma_\tau$ . Por otro lado,  $e_{i,j}$  también se asume Gaussiana con media cero y desviación  $\sigma_e$ . Con  $\tau$  y  $e$  independientes.

En las pruebas de homogeneidad generalmente hay material a granel que se deposita en botella (polvo, harina, vino, agua, leche, entre otros) y de estas botellas se extrae una muestra. Posteriormente, la propiedad de interés se mide una cantidad de veces en cada botella de la muestra según sea requerido o definido por el laboratorio de acuerdo a la figura 1-1.

**Figura 1-1.: Esquema de evaluación de homogeneidad**



Nota: Tomado de numeral 7.9.2 de la Guía 35 (2017)

Dada la significativa importancia de la evaluación de homogeneidad en la producción de un material de referencia, este trabajo de grado tiene como objetivo presentar una alternativa al modelo tradicional, teniendo en cuenta las dificultades que podrían surgir tanto en su implementación como su análisis convencional.

## 2. Formulación del problema

Según Linsinger (2020), en un informe del Joint Research Centre (JRC) de la Comisión Europea sobre estudios de homogeneidad llevados a cabo durante un periodo de cuatro años, se llegó a la conclusión de que, de los 216 parámetros certificados correspondientes a 36 materiales de referencia analizados, en aproximadamente un tercio de estos estudios, la repetibilidad del método fue tan elevada que resultó imposible calcular la desviación estándar entre unidades mediante el análisis clásico de varianza (ANOVA). Esta situación no solo obstaculizó el análisis estadístico, sino que también generó dificultades en las conclusiones sobre la producción. Este hallazgo pone de manifiesto las limitaciones de la ANOVA en los estudios de homogeneidad y destaca la necesidad de implementar otros métodos de análisis.

Hasta el momento se ha identificado como alternativa para resolver este tipo de problemáticas aumentar el número de réplicas por unidad, pero este tipo de soluciones no son un camino viable para las organizaciones con presupuestos limitados de producción o en el caso de métodos de medición que requieran muchas etapas y tiempo para su ejecución.

En el desarrollo de materiales de referencia existen varias técnicas analíticas usadas en los laboratorios de ensayo, como por ejemplo la Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, plasma acoplado inductivamente con detector de espectrometría de masas, entre otras técnicas; las cuales permiten medir varios compuestos o elementos de manera simultánea (medición multi-analito). Sin embargo, esto implica un proceso extenso con largos periodos de medición que introducen deriva <sup>1</sup> por el equipo usado, haciendo que en algunos casos se presenten valores altos y al finalizar valores bajos de la propiedad de interés (tendencia lineal o exponencial); En este caso la evaluación de homogeneidad se ve afectada por un problema que imposibilita la aplicación de la ANOVA tradicional, el cual es el efecto de la deriva por el equipo de medición usado, esto implica buscar otras alternativas para estructuración de un nuevo modelo que permita controlar la variabilidad y la presencia de posibles sesgos.

Se han presentado alternativas para solucionar las dificultades de la deriva, como lo son aleatorizar las muestras y no medir en orden de su preparación o acudir a otro tipo de diseños experimentales más complejos, pero esto puede traer mayor inconveniente para el personal del laboratorio y puede retrasar el proceso de producción de un MR.

---

<sup>1</sup>según el Centro Español de Metrología (2012) la deriva es la variación continua o incremental de una indicación a lo largo del tiempo, debida a variaciones de las características metrológicas de un instrumento de medida

Dado lo anterior, se puede decir que si bien el método tradicional (ANOVA de una vía) se ha mantenido durante muchos años como una herramienta útil en la evaluación de homogeneidad con buenas estimaciones y con menor complejidad, a su vez en su ejecución se ve limitada cuando se presentan problemas como la falta de repetibilidad o deriva instrumental. Por tanto, para este estudio se propone un modelo alternativo que permite considerar la distribución Skew-normal como una variación distribucional del factor que mide el efecto entre botellas y poder identificar la presencia de sesgos que afecten la producción del MR.

Por tanto, se plantea la siguiente pregunta problema:

- **Pregunta problema:** ¿Es posible proponer y aplicar un nuevo modelo como método alternativo para evaluación de homogeneidad en la producción de materiales de referencia de elementos en agua que contemple la distribución skew-normal para la estimación del efecto entre unidades de medición que permita contrarrestar los problemas de sesgo y alta variabilidad que imposibilitan la aplicación de modelos convencionales?

## 3. Objetivos

### 3.1. Objetivo general

Proponer un nuevo modelo para la evaluación de homogeneidad de materiales de referencia, mediante la aplicación de la distribución skew-normal en el factor entre botellas, para identificar sesgos y con ello corregir los efectos sistemáticos y reducir los problemas de estimación de la incertidumbre por homogeneidad.

### 3.2. Objetivos Específicos

- Plantear un modelo para la evaluación de la homogeneidad en la producción de materiales de referencia de elementos en agua con la variación distribucional skew-normal.
- Evaluar el modelo propuesto según el diseño experimental planteado.
- Comparar los resultados entre el modelo propuesto y otros métodos previamente existentes para evaluar la homogeneidad en los materiales de referencia, como ANOVA y Dersimonian Laird.

## 4. Marco Teórico y revisión de la literatura

Esta revisión bibliográfica aborda los avances a nivel mundial en la evaluación de homogeneidad de materiales de referencia, destacando la influencia de diversos continentes en este proceso. Desde América hasta Asia, se analizan avances y brechas de conocimiento, con el objetivo de ofrecer una visión integral de la complejidad de este tema. Este análisis busca no solo proporcionar una comprensión profunda de los desarrollos actuales, sino también que se pueda comprender la necesidad de crear nuevas metodologías estadísticas que impulsen constantemente los avances en el desarrollo de la metrología:

Uno de los primeros esquemas para la evaluación de homogeneidad de materiales de referencia fue realizado por Sutarno and Faye (1975) en Canadá a través de comparaciones interlaboratorio entre laboratorios expertos, haciendo uso del intervalo de confianza del valor de consenso entre laboratorios para un elemento seleccionado. Para este caso, se utilizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) para detectar la posible diferencias entre muestras usadas. Como conclusión se determinó que la magnitud del factor de certificación de un MR se ve influida por la varianza dentro del laboratorio, esta varianza incluyó la falta de homogeneidad dentro de la botella del material de referencia y la repetibilidad del método analítico teniendo en cuenta para este caso la varianza entre botellas.

Por su parte Biagini et al. (1995) en Europa realizó uno de los primeros estudios de homogeneidad en producción de material aplicando ANOVA para la evaluación de homogeneidad en materiales de referencia fortificados, en este trabajo se descompuso el análisis de varianza entre y dentro de las muestras, como hipótesis nula se estableció que no existían diferencias entre las muestras de un material a granel, usando la misma cantidad de material de manera uniforme. Con este estudio se demostró que la ANOVA es un método práctico para evaluar la incertidumbre asociado con la falta de homogeneidad de la muestra de un material de referencia radioactivo, también concluyó que esta técnica no es útil para métodos destructivos.

Otro estudio relevante que fue realizado en China, fue el de Kyun-Gmee et al. (2011) que buscaba evaluar la homogeneidad en materiales de referencia para la determinación cuantitativa de metales pesados, como Pb y Cd en componentes electrónicos, utilizaron como técnica de evaluación de homogeneidad la aplicación de una ANOVA teniendo en cuenta tres técnicas analíticas diferentes, espectrometría de emisión atómica (ICP-AES), espectrometría de fluorescencia de rayos X (XRF) y masa de ICP por ablación con láser, teniendo en cuenta los niveles mínimos y máximos de cada

---

elemento químico (Pb y Cd), demostrando que los materiales desarrollados eran útiles y poseían buenas características de estabilidad y homogeneidad.

Mientras que en Brasil, Dos Santos et al. (2015) realizaron un estudio de homogeneidad en un material de referencia de harina de maíz candidato para análisis orgánico, como técnica analítica se usó métodos acoplados inductivamente espectrometría de emisión óptica de plasma (ICP OES) en el cual se cuantificaron los elementos Ca, K, Mg, P, Zn, Cu, Fe, Mn y Mo; los resultados fueron evaluados aplicando un análisis de varianza (ANOVA) y análisis de componentes principales (PCA). El ANOVA aplicado fue el tradicionalmente sugerido por la Guía ISO 35:2017 y adicionalmente usaron el PCA para evaluar la homogeneidad del material utilizando los valores individuales de las muestras; para el caso de PCA se utilizó la matriz de datos para evaluar las pruebas de homogeneidad entre botellas y dentro de las botellas utilizando valores individuales de las muestras, se obtuvo que los dos primeros componentes principales representan el 70,4% de la varianza explicada. La homogeneidad del material fue comprobada con el método tradicional ANOVA y el PCA demostró ser un buen método alternativo y comparable para la evaluación de homogeneidad.

En Europa Linsinger et al. (2001) decidieron realizar una variación a la técnica tradicional ANOVA y realizaron un estudio de homogeneidad y estabilidad a un material de referencia de agua, asumiendo un diseño completamente anidado, separando el efecto entre muestras y dentro de las muestras, corrigiendo los cuadrados medios entre muestras proporcionando mayor relevancia al impacto a los cuadrados medios dentro del material, logrando disminuir la incertidumbre estimada; sin embargo, sugirió continuar con los estudios tradicionales de homogeneidad.

En Países Bajos (Laboratorio Van Swinden) Van der Veen (2017) fue uno de los primeros que propuso la estadística bayesiana en la evaluación de homogeneidad de materiales de referencia usando como material de referencia una mezcla de gas natural sintético; la estadística bayesiana surgió como propuesta para solucionar la problemática que se presenta cuando las diferencias debidas a la homogeneidad entre botellas son pequeños (Suma de Cuadrados entre unidades es menor a la suma de cuadrado dentro) y la repetibilidad del método de medición no es suficiente para cuantificar estas diferencias, o cuando se presentan de valores atípicos o valores rezagados en el conjunto de datos. El análisis bayesiano propuesto fue modelo DerSimonian-Laird, se proporcionaron a los tres parámetros del modelo ( $\mu$ ,  $\tau$  y  $\sigma$ ) funciones de densidad de probabilidad posterior y se seleccionaron distribuciones previas débilmente informativas, para permitir que los datos dominen en el análisis bayesiano y también mejorar el rendimiento del Método Monte Carlo Markov Chain (MCMC), utilizado para calcular una muestra de las distribuciones posteriores. Esta propuesta obtuvo resultados aceptables de acuerdo a los objetivos propuestos y como conclusión se pudo definir que los resultados de los métodos clásicos son muy similares a los resultados de los modelos bayesianos propuestos.

En un estudio reciente en Bélgica, Linsinger (2020) compara el análisis bayesiano con el ANOVA, se buscaba evaluar si la bayesiana puede ser una alternativa para resolver los problemas de repetibilidad que presenta la producción de muchos materiales de referencia a nivel mundial, puesto que la repetibilidad del método es en ocasiones demasiado alta para calcular la desviación estándar

entre unidades (desviación entre botellas ( $s_b$ ) aproximadamente 0) y lo que no permite aplicar un análisis clásico de varianza (ANOVA). En este estudio se encontró que hay correspondencia entre el método tradicional y el análisis de bayesiano (cuando se proponen distribuciones previas informativas y no informativas) pero en cuanto a la estimación de incertidumbre, el análisis bayesiano puede presentar subestimaciones o sobreestimaciones de la misma.

Dado que hasta el momento ninguna de las propuestas ha solucionado completamente el análisis de homogeneidad cuando se presentan problemas de sesgos, por tanto, se deben buscar otras alternativas que permitan brindar soporte a la metrología en este campo específico.

Es fundamental destacar que para esta propuesta se eligió la distribución skew-normal como la distribución asociada al efecto entre botellas, puesto que esta distribución no se aparta del concepto tradicionalmente asumido por los laboratorios en términos de normalidad, pero incluye el componente de asimetría, permitiendo su consideración y cuantificación. Es la primera vez que se aplica la distribución skew-normal en el contexto de metrología química para la producción de materiales de referencia. Sin embargo, ya había sido utilizada con éxito en aplicaciones de ajuste de modelos hidrológicos, como fue demostrado en un estudio realizado en Colombia por Salgado-Castillo et al. (2023), que obtuvo un buen ajuste y un adecuado comportamiento para la estimación de incertidumbre en la precipitación.

Teniendo en cuenta que este trabajo de grado propone un modelo alternativo considerando la distribución skew-normal se tendrá en cuenta el desarrollo teórico y práctico del estudio doctoral realizado en Chile por (Valdés (2011)) para poder definir la función asociada  $\tau$ , dado que en ese documento se desarrollan propiedades asociadas a la distribución y representación jerárquica. Por otro lado, es importante aclarar que se utilizarán técnicas de optimización para encontrar los valores de  $\mu$ ,  $\sigma_\tau$ ,  $\sigma_e$  y  $\alpha$  que maximizan la función de verosimilitud; las técnicas de optimización han demostrado ser eficaces en funciones complejas, como en el estudio realizado en México por Arganis Juárez et al. (2015) que permitió encontrar los parámetros de dos funciones de distribución (Gumbel y Gumbel de dos poblaciones) coherentes con lo esperado para la aplicación en precipitación climática.

A continuación, se definen conceptos que permiten el desarrollo de los objetivos de este trabajo de grado:

## 4.1. Diseño experimental

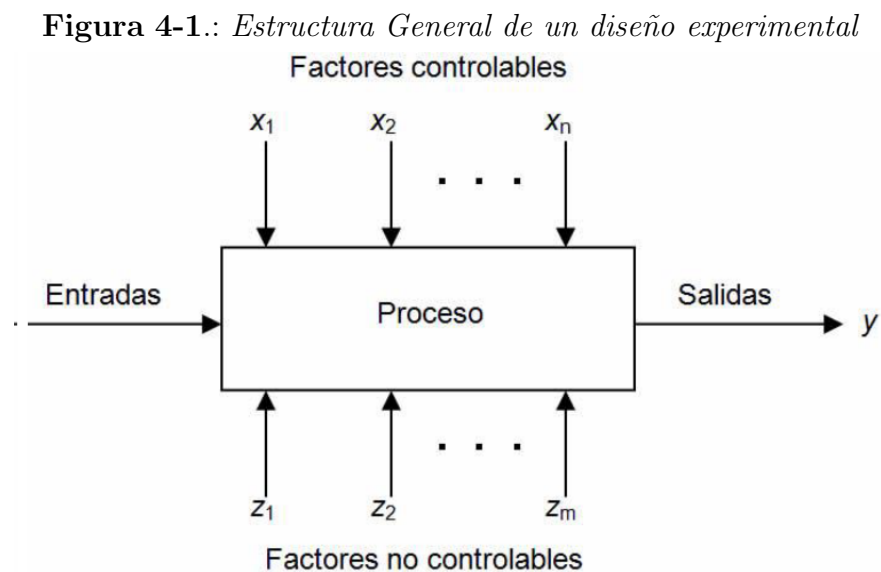
Un experimento es la realización de pruebas bajo ciertas condiciones controladas buscando comprobar o evaluar la viabilidad de una teoría.

Kuehl (2000) manifiesta que el diseño experimental es un arreglo de unidades experimentales con el fin de controlar el error experimental, a la vez que organiza los tratamientos. Cuando se plantea un diseño experimental, se establecen un conjunto de prueba, de manera que los datos obtenidos puedan analizarse estadísticamente de tal forma que se obtengan conclusiones objetivas y válidas.

Según Pulido et al. (2012) los problemas usuales que se resuelven a través de la aplicación de un diseño experimental son los siguientes:

1. Aumentar la productividad de un proceso.
2. Evaluar y elegir el producto más adecuado en un proceso de producción, seleccionando aquel que se ajuste de manera precisa a los requisitos establecidos.
3. Comparar instrumentos de medición verificando si tienen la misma precisión y exactitud.
4. Determinar los factores de un proceso que tienen impacto sobre una o más características del producto final.
5. Optimizar condiciones de producción (temperatura, velocidad, humedad, por ejemplo) disminuyendo defectos y mejorar el desempeño.
6. Minimizar el tiempo de ciclo del proceso.
7. Robustecer el proceso ante variaciones de variables ambientales.
8. Fundamentar la producción de nuevos productos o procesos.
9. Identificar y estudiar nuevos materiales.

Para la estructuración de un diseño experimental se debe tener en cuenta que existen factores controlados y no controlados que intervienen en el proceso y su salida son las características de calidad o variable respuesta (Figura 4-1).



Nota: Tomado de Blog ¿Qué es el diseño de experimentos? por V.Yepes (2013). Pagina web <https://victoryepes.blogs.upv.es/2013/04/21/que-es-el-diseno-de-experimentos/>

Las etapas en un diseño experimental son las siguientes:

1. Definir el problema, objetivo del experimento e hipótesis a probar.
2. Contar con antecedentes y conocimiento técnico del manejo del problema.
3. Especificar la variable respuesta
4. Identificación de instrumentos a usar, unidad y método de medición
5. Identificar todas las posibles fuentes de variación, para ello se debe establecer, en el caso de que existan:
  - factores, tratamiento, sus respectivos niveles y unidades experimentales.
  - factores bloque y factores ruido, si es el caso.
6. Se establece el tipo de modelo de diseño de experimento a usar y se determina el número de réplicas requeridas por condición (es necesario ejecutar un experimento piloto o contar con información de estudios anteriores, para las estimaciones requeridas).
7. Definir el proceso de aleatorización para la asignación de las unidades experimentales a los tratamientos, si es el caso.
8. Realizar el experimento y análisis de los resultados.

#### 4.1.1. Análisis de Varianza - ANOVA una vía

De acuerdo con lo que manifiesta Pulido et al. (2012) en el caso de que se tengan  $k$  poblaciones (tratamientos, grupos, entre otros), independientes y con medias desconocidas  $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_k$ , se debe suponer que las varianzas son iguales y desconocidas ( $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \dots = \sigma_k^2 = \sigma^2$ ). Cuando los tratamientos tienen efecto, se puede describir el siguiente modelo estadístico lineal:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + e_{ij}$$

Donde  $\mu$  es un parámetro común a todos los tratamientos (media global),  $\tau_i$  el parámetro que mide el efecto del tratamiento  $i$  y finalmente  $e_{ij}$  es el error experimental atribuido a la medición de  $Y_{ij}$ . Las fuentes de variabilidad en este caso son  $\tau_i$  y  $e_{ij}$  y  $\mu$  es fija, siendo una constante entre los tratamientos.

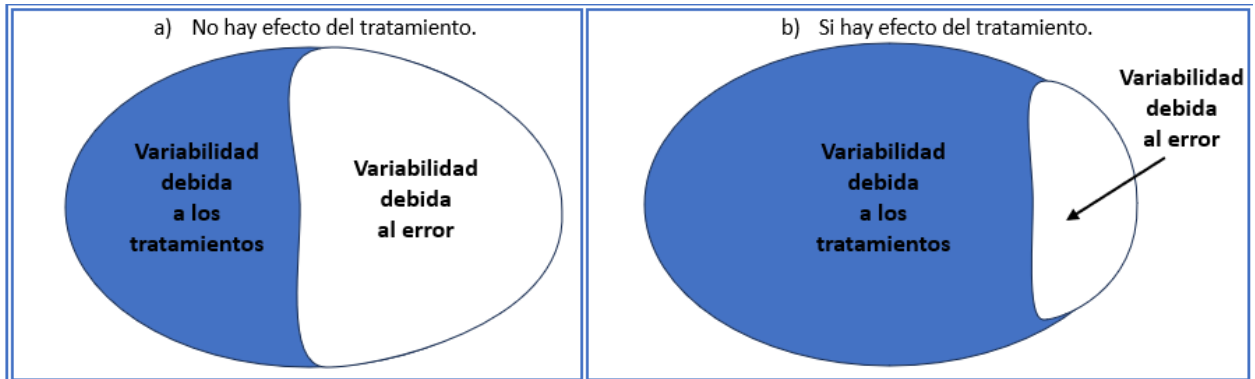
El análisis de varianza (ANOVA) busca separar la variación total en las partes en las que contribuye cada fuente de variación (la variación debida al efecto y la variación debida al error experimental, ver Figura 4-2). Donde en el gráfico de la izquierda (a) se interpreta que no hay efecto del tratamiento y en el gráfico de la derecha (b) se interpreta que es mayor el aporte del tratamiento a la variabilidad total, por tanto, se puede decir que el efecto del tratamiento si es significativo.

#### Modelos unifactoriales de efectos fijos

Corresponde al caso donde todos los tratamientos que se tienen en la prueba son los que se desean analizar, lo cual quiere decir que se supone una población pequeña de tratamientos y es posible realizar todas las comparaciones.

La hipótesis que se plantea en la ANOVA es la siguiente:

Figura 4-2.: Partición de la variabilidad total- ANOVA



Nota: Adaptado de Pulido et al. (2012), Pag. 65

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k = \mu$$

$$H_1 : \mu_i \neq \mu_j \quad \text{para algún } i \neq j$$

Teniendo en cuenta que el efecto es cuantificado como  $\tau_i = \mu_i - \mu$ , la hipótesis puede definirse de la siguiente manera:

$$H_0 : \tau_1 = \tau_2 = \dots = \tau_k = 0$$

$$H_1 : \tau_i \neq 0 \quad \text{para algún } i \neq 0$$

Teniendo en cuenta la siguiente nomenclatura Pulido et al. (2012).

- $Y_{i.}$  = Suma de las observaciones del tratamiento  $i$

$$Y_{i.} = \sum_{j=1}^{n_j} Y_{ij}$$

- $\bar{Y}_{i.}$  = Media de las observaciones del tratamiento  $i$

$$\bar{Y}_{i.} = \frac{\sum_{j=1}^{n_j} Y_{ij}}{n_i}$$

- $Y_{..}$  = Suma total de las mediciones

$$Y_{..} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_j} Y_{ij}$$

- $\bar{Y}_{..}$  = Media global de las observaciones.

$$\bar{Y}_{..} = \frac{Y_{..}}{N}$$

La medida de variabilidad total se representa por la suma total de cuadrados:

$$SC_T = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_j} (Y_{ij} - \bar{Y}_{..})^2 \quad (4-1)$$

$$= \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_j} Y_{ij}^2 - \frac{\bar{Y}_{..}^2}{N} \quad (4-2)$$

$$= \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_j} [(Y_{ij} - \bar{Y}_{i.}) + (\bar{Y}_{i.} - \bar{Y}_{..})]^2 \quad (4-3)$$

$$= \sum_{i=1}^k n_i (\bar{Y}_{i.} - \bar{Y}_{..})^2 + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_j} (Y_{ij} - \bar{Y}_{i.})^2 \quad (4-4)$$

La suma total de cuadrados se descompone en la suma de cuadrados de tratamientos ( $SC_{trat}$ ) y la suma de cuadrados del error ( $SC_e$ ).

**Tabla 4-1.:** ANOVA - un Factor efectos fijos

F.V.	SC.	G.l	Cuadrados Medios	$F_{cal}$	Valor P
Tratamiento	$\sum_{i=1}^k \frac{Y_{i.}^2}{n_i} - \frac{Y_{..}^2}{N}$	$k - 1$	$\frac{SC_{trat}}{k-1}$	$\frac{CM_{trat}}{CM_e}$	$P(F \geq F_{cal})$
Error	$SC_T - SC_{trat}$	$N - k$	$\frac{SC_e}{N-k}$		
Total	$\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_j} Y_{ij}^2 - \frac{Y_{..}^2}{N}$	$N - 1$			

**Nota:** F.V: Fuente de Variación; S.C: Suma Cuadrados; G.L: Grados de libertad

### Modelos unifactoriales de efectos aleatorizados

En este caso, los niveles del factor son una muestra aleatoria de la población de interés del investigador; este número de niveles posibles puede ser infinito y estos niveles se seleccionaron al azar.

El modelo planteado es el mismo de efecto fijo:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + e_{ij}$$

Pero en este caso, los efectos aleatorios de los grupos comparados son una muestra aleatoria de una población con la siguiente distribución  $\tau_i \sim N(0, \sigma_\tau)$  y los efectos del error  $e_{ij} \sim N(0, \sigma_e)$ , independientes entre sí. Entonces la varianza total se expresa de la siguiente forma:

$$\sigma_T^2 = \sigma_\tau^2 + \sigma_e^2$$

Es decir que  $\sigma_\tau^2$  y  $\sigma_e^2$  son los componentes del modelo de componentes de la varianza.

Para este tipo de modelos la estructura de análisis de varianza es la misma de efectos fijos, pero en este caso la hipótesis tradicional sobre los efectos no tiene sentido, puesto que ya no son efectos individuales; en este caso se propone la siguiente hipótesis nula:

$$H_0 : \sigma_\tau^2 = 0$$

$$H_1 : \sigma_\tau^2 > 0$$

La hipótesis alterna  $H_1$  quiere decir que existe variabilidad entre tratamientos.

El ANOVA se utiliza para estimar sus componentes y se calcula como un modelo unifactorial de efectos fijos, pero los cuadrados medios se obtienen suponiendo el modelo de efectos aleatorios. La estructura del Análisis de varianza puede observarse en la tabla 4-2.

**Tabla 4-2.: ANOVA - un Factor aleatorio**

F.V.	SC.	G.l	Cuadrados Medios	Esperado del C.M.
Entre grupos	$\sum_{i=1}^k \frac{Y_i^2}{n_i} - \frac{Y^2}{N}$	$k - 1$	$CMA = \hat{\sigma}_e^2 + n\hat{\sigma}_\tau^2$	$\sigma_e^2 + n\sigma_\tau^2$
Dentro de grupos	$SC_T - SC_A$	$N - k$	$CMW = \hat{\sigma}_e^2$	$\sigma_e^2$
Total	$\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_j} Y_{ij}^2 - \frac{Y^2}{N}$	$N - 1$		

**Nota:** F.V: Fuente de Variación; S.C: Suma Cuadrados; G.L: Grados de libertad; C.M.: Cuadrado Medio

Kuehl (2000) resalta que los cuadrados medios observados son estimaciones de los cuadrados medios esperados. Finalmente, estos componentes se estimarán de la siguiente forma:

$$\hat{\sigma}_e^2 = CMW$$

$$\hat{\sigma}_\tau^2 = \frac{(CMA - CMW)}{n}$$

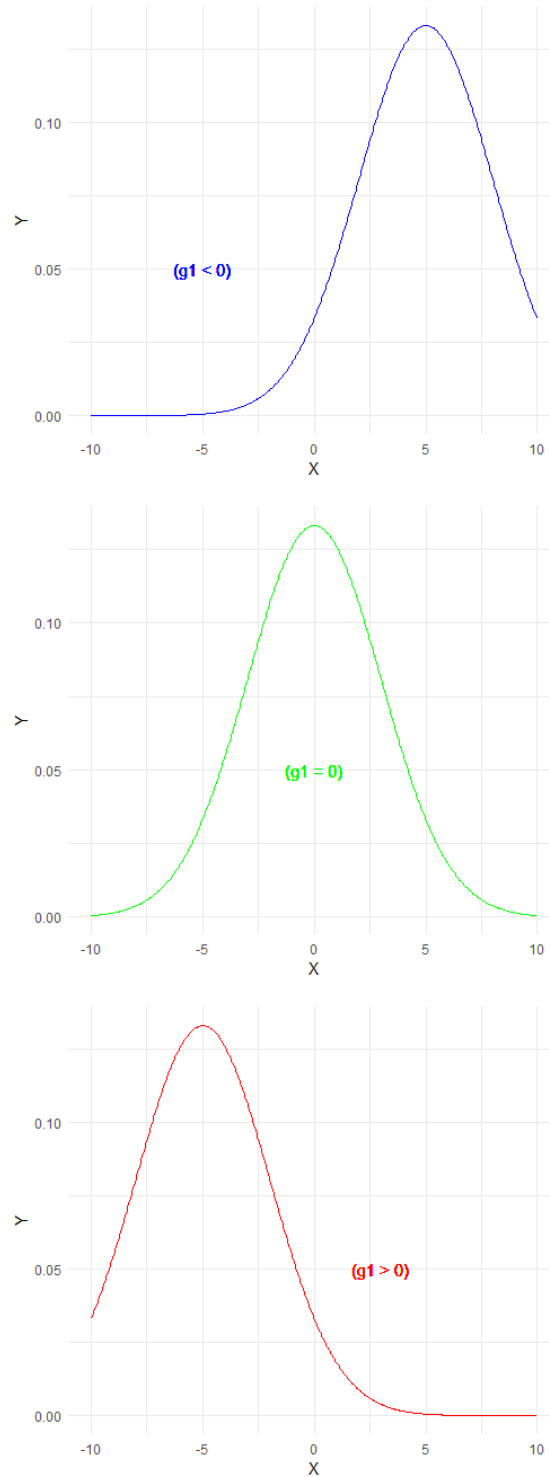
Según lo definido por Kuehl (2000) estos estimadores son no sesgados y tienen menor varianza de entre todos los estimadores. Según el contraste realizado, el estadístico de prueba es  $F_0 = CMA/CMW$  y la  $H_0$  se rechaza a un nivel de significancia  $\alpha$  si  $F_0 > F_{\alpha, (k-1), (N-k)}$ .

## 4.2. Asimetría

Según Moral de la Rubia (2022) el concepto de asimetría fue introducido a finales del siglo XIX por Karl Pearson cuando definió un sistema de distribuciones continuas, considerando la asimetría como un parámetro de forma que acompañado por un parámetro de localización y escala permiten definir distintas estructuras distribucionales.

Para poder cuantificar la medida de asimetría se debe considerar un eje de simetría (media, mediana o moda), si hay reflejo entre la parte izquierda y derecha del eje (repartición proporcional y equitativa) se definiría la distribución como simétrica, en el caso de que las partes tengan diferencias se define que la distribución es asimétrica **4-3**.

Simétrica con respecto a la media ( $\mu$ ) :  $f(x - \mu) = f(x + \mu)$

**Figura 4-3.:** *Tipos de asimetría en las distribuciones*

Nota: Distribución asimétrica negativa(a), simétrica(b) y distribución asimétrica positiva(c)

**Nota:** Gráfico de elaboración propia

Entonces sea  $x_1, x_2, \dots, x_n$  una muestra aleatoria de  $X$ , la asimetría se puede calcular de la siguiente forma:

$$\hat{g}_1 = n^{-1} \sum_{i=1}^n \left( \frac{x_i - \hat{\mu}}{\hat{\sigma}} \right)^3$$

Teniendo en cuenta el método de los momentos  $m_r = \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x})^r}{n}$ , la asimetría puede calcularse de la siguiente forma:

$$\hat{g}_1 = \frac{m_3}{(m_2^{3/2})}$$

Su forma de interpretar es:

- Sí  $g_1 < 0$ : La distribución es asimétrica negativa, para este caso según Oviedo Millones (2013) las frecuencias más altas se encuentran al lado derecho de la media y en la parte izquierdo las frecuencias más bajas. La cola de la distribución se extiende hacia la izquierda.
- Sí  $g_1 = 0$ : Las frecuencias se reparten de proporcional y equitativa alrededor del eje de simetría.
- Sí  $g_1 > 0$ : La distribución es asimétrica positiva, para este caso según Oviedo Millones (2013) las frecuencias más altas se encuentran al lado izquierdo de la media y en la parte derecha las frecuencias más bajas. La cola de la distribución se extiende hacia la derecha.

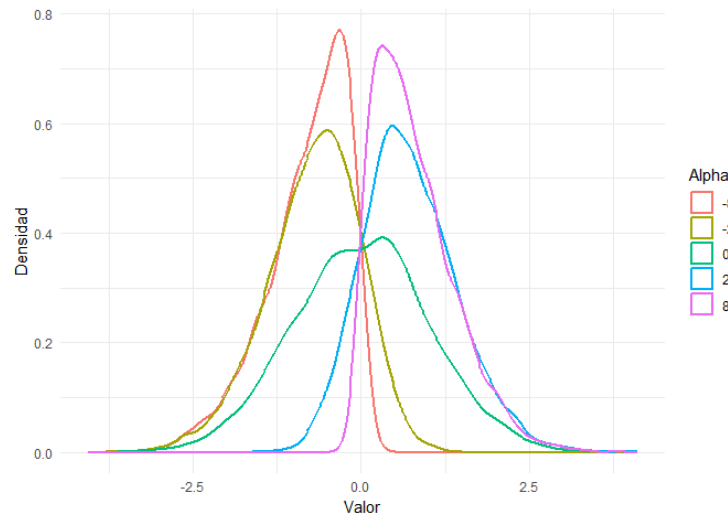
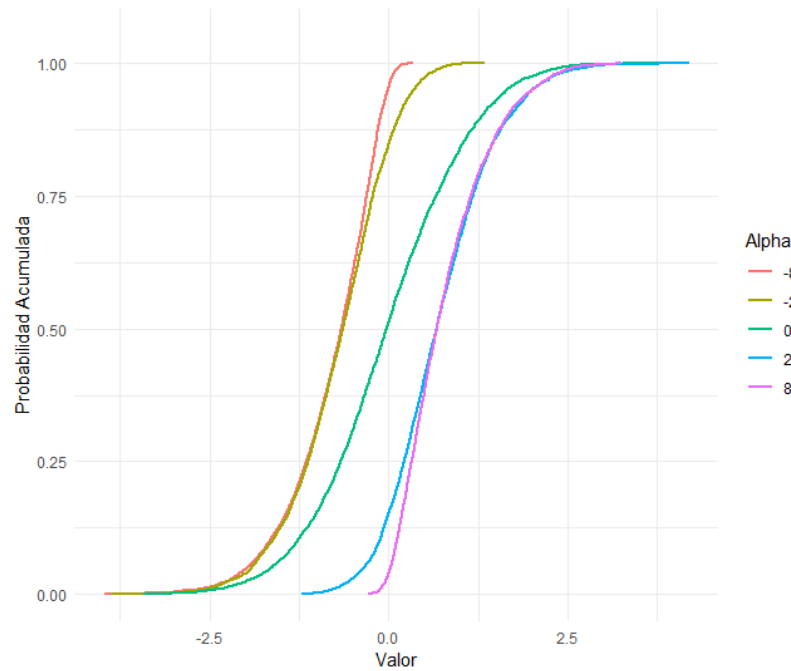
### 4.2.1. Distribución Skew-Normal

Azzalini (1985) y Azzalini and Capitanio (1999) propusieron la distribución Skew-Normal como una generalización de la distribución normal, en el cual se contemplan tres parámetros, un parámetro de localización ( $\mu$ ), un parámetro de escala ( $\sigma$ ) y un parámetro de forma ( $\lambda$ ), este parámetro extra permite adoptar formas asimétricas. Según Naderi et al. (2020) esta distribución Skew-Normal contiene la distribución normal estándar cuando  $\lambda = 0$  y si una variable aleatoria continua  $Z$  tiene una distribución Skew-Normal con parámetro de forma  $\lambda \in \mathbb{R}$  y es denotada por  $SN(\lambda)$  con función de densidad:

$$f_Z(z; \lambda) = 2\phi(z)\Phi(\lambda z)I_{(-\infty, \infty)}(z)$$

donde  $\phi(\cdot)$  y  $\Phi(\cdot)$  son denominadas la función de densidad y la función de distribución acumulada respectivamente. Las propiedades de esta distribución según Azzalini (1985) son las siguientes:

- la  $SN(\lambda = 0)$  es densidad  $N(0,1)$ .
- Si  $\lambda \rightarrow \infty$  entonces  $\phi(z\lambda)$  tiende a la seminormalidad.
- Si  $Z$  es una variable aleatoria  $SN(\lambda)$ , entonces  $-Z$  es una variable aleatoria  $SN(-\lambda)$ .
- La función de densidad de  $Z$  es fuertemente unimodal, es decir,  $\log\phi(z; A)$  es una función cóncava de  $Z$ .

**Figura 4-4.:** *Función de densidad Skew-Normal***4-5.1****Figura 4-5.:** *Función de probabilidad acumulada de la distribución Skew-Normal***4-6.1****Nota:** Gráfico de elaboración propia

La función de densidad 4-4 y la función de densidad acumulada pueden observarse en el gráfico 4-5. Entonces sea  $Y$  una variable aleatoria que se define de la siguiente manera:

$$Y = \xi + \omega Z$$

Donde  $\xi \in \mathbb{R}$  y  $\omega \in \mathbb{R}^+$ . En este caso, si  $Y$  es Skew-Normal con parámetros localización-forma-escala,  $(\xi, \omega, \lambda)$  entonces  $Y$  es denotada como  $Y \sim SN_D(\xi, \omega, \lambda)$  y su función de densidad es la siguiente:

$$f_Y(Y; \xi, \omega, \lambda) = 2 \frac{1}{\omega} \phi \left( \frac{y - \xi}{\omega} \right) \Phi \left[ \lambda \left( \frac{y - \xi}{\omega} \right) \right] I_{(-\infty, \infty)}(y)$$

El valor esperado, la varianza y el coeficiente de asimetría de la función de densidad se especifican a continuación.:

1. Valor Esperado:

$$E[Z] = \xi + \omega \delta \sqrt{\frac{2}{\pi}}$$

Donde:  $\delta = \frac{\lambda}{\sqrt{1 + \lambda^2}}$

2. Varianza:

$$V[Z] = \omega \left( 1 - \frac{2(\delta^2)}{\pi} \right)$$

3. Coeficiente de asimetría:

$$\gamma_1 = 2(\pi - 3) \cdot \frac{(\delta \sqrt{\frac{2}{\pi}})^4}{(1 - \frac{2\delta^2}{\pi})^2}$$

Lo propuesto por Azzalini (1985) ha sido la base para el desarrollo de otros estudios y extensiones de la distribución skew-normal como es el caso de Sahu and Branco (2003) que implementa una alternativa de estas distribuciones sesgadas, mediante transformaciones y acondicionamiento de las variables y la implementación de modelos de regresión bayesiana utilizando métodos MCMC (Cadena de Markov Monte Carlo); por su parte Valdés (2011) realizó una exploración detallada de algunas propiedades distribucionales de la skew-normal generalizada a través de la función generadora de momentos, lo que permite una mayor comprensión de esta distribución.

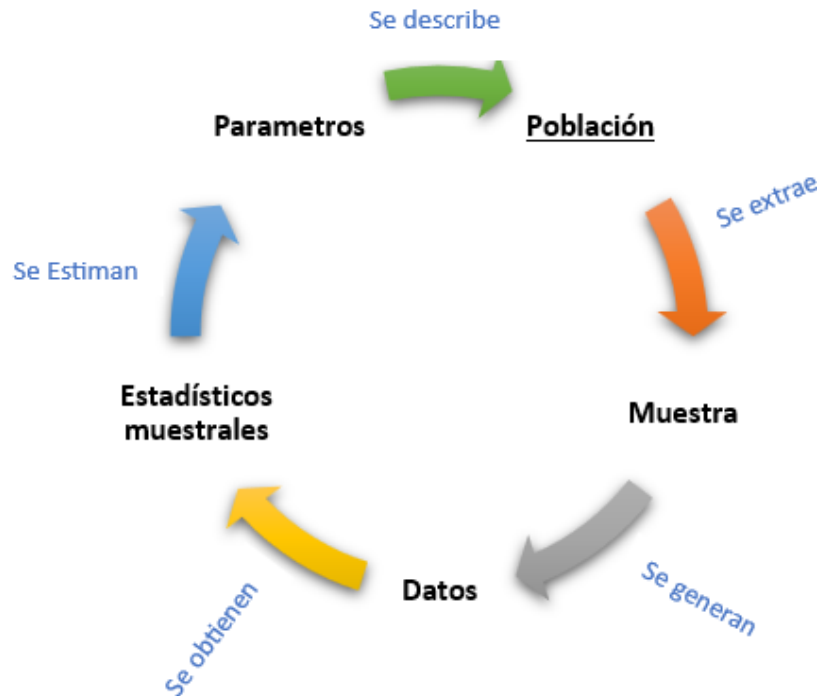
En conclusión, el uso de la skew-normal permite contemplar el componente de asimetría que resulta ser de gran relevancia en estos casos, puesto que describe con mayor precisión la forma en que se define la distribución que los caracteriza (Olivares Pacheco (2005)), logrando una generalización de la distribución, para cualquier valor de parámetros.

### 4.3. Estimación de parámetros

Cuando una población es demasiado grande para estudiarla, se toma una muestra de la misma y se hacen inferencias de los resultados hacia toda la población. Lo que indica que si la muestra fue representativa y se recolectó información de calidad, la estimación que se realice haciendo uso de la muestra brindará un aproximado al parámetro poblacional con un margen de error asociado (diferencia entre el valor real y el valor aproximado) **4-6**.

Existen varios criterios de estimación para producir buenos estimadores de estos parámetros, los cuales son:

Figura 4-6.: *Proceso General de Estimación de parámetros*



Nota: Gráfico de elaboración propia

- **Método de los Mínimos Cuadrados Ordinarios (MCO) o Mínimo Cuadrados Generalizados (MCG):** El MCO permite obtener un estimador que hace mínima una función determinada. Sin embargo, presenta desventajas en situaciones de heterogeneidad.

El MCG constituye una extensión del MCO, introduciendo constantes no negativas, conocidas como pesos, que se aplican a los datos. Este método resulta útil cuando se viola el supuesto de homocedasticidad, cuando existe concentración en áreas difíciles o costosas de estudiar, o cuando existe cierto grado de correlación entre las observaciones. Para este caso, en términos de regresión, busca minimizar la suma ponderada de cuadrados de los residuales. Es sensible a valores atípicos, puesto que puede asignar a estos puntos una ponderación no apropiada y esta situación puede causar sesgo a los resultados.

- **Método de los momentos:** Estimar a través de los momentos muestrales a los momentos poblacionales definidos como:

**Caso discreto:**

$$\mu_k = E(x - \mu)^k = \sum_{\forall X} (x - \mu)^k f(x)$$

**Caso continuo:**

$$\mu_k = E(x - \mu)^k = \int_{-\infty}^{\infty} (x - \mu)^k f(x) dx$$

Este método, a pesar de que es simple de entender, aplicar y tiene una interpretación intuitiva, tiene desventajas como que se pueden obtener estimaciones menos precisas cuando la muestra es pequeña y puede tener problemas de eficiencia y consistencia.

- **Método de la Máxima Verosimilitud:** Permite seleccionar el vector  $\theta$  que maximiza la estimación de la probabilidad de la muestra.

Sea  $y_1, y_2, y_3, \dots, y_n$  una muestra independiente e idénticamente distribuida (i.i.d) de una población con función de densidad  $f(Y; \theta)$ , la distribución conjunta de esta muestra es el producto de las funciones de densidades.

$$f(y_1, y_2, y_3, \dots, y_n; \theta) = f(y_1; \theta)f(y_2; \theta)\dots f(y_n; \theta)$$

Teniendo en cuenta lo anterior, la función de verosimilitud para la muestra sería la siguiente:

$$L(y_1, y_2, y_3, \dots, y_n | \theta) = f(y_1; \theta)f(y_2; \theta)\dots f(y_n; \theta)$$

$$L(y_1, y_2, y_3, \dots, y_n | \theta) = \prod f(y_i; \theta)$$

Se debe resaltar que la función de verosimilitud es una función de probabilidad, es una función definida no negativa y por ello alcanzará su máximo en los puntos de su transformación logarítmica, que es estrictamente creciente. A continuación se definirá el proceso para el caso en que sea posible calcular el estimador analíticamente, buscando maximizar la siguiente expresión:

$$\ln L((y_1, y_2, y_3, \dots, y_n | \theta))$$

El estimador de máxima verosimilitud de  $\theta$  será  $\hat{\theta}^{ML}$ , el cual corresponde al valor que maximizará  $L(y_1, y_2, y_3, \dots, y_n | \theta)$ .

El estimador  $\hat{\theta}^{ML}$  será aquel valor que se verifique que la derivada:

$$\frac{\delta(\ln L(y_1, y_2, y_3, \dots, y_n | \theta))}{\delta \theta} = 0$$

En resumen y de acuerdo con lo anterior, los pasos para encontrar la función de máxima verosimilitud para el caso específico descrito son los siguientes:

- **Paso 1:** Aplicar la productoria de las funciones.
- **Paso 2:** Aplicar el logaritmo natural
- **Paso 3:** Derivar con respecto al parámetro de interés.

- **Paso 4:** Igualar a 0 y despejar el parámetro de interés.

**Nota:** es importante aclarar que este proceso descrito para encontrar la máxima verosimilitud no siempre es posible, en ocasiones cuando hay complejidad en la función se recurre a métodos numéricos (algoritmos como Newton Raphson, Berndt–Hall–Hall–Hausman (BHHH), entre otros) para la optimización de esta función.

Por otro lado, es importante resaltar las ventajas del método de máxima verosimilitud que según Gómez Mejía (2020) son:

1. Mejorar la estimación de los parámetros distribucionales.
2. Parámetros más eficientes (con menor varianza)
3. Validación de la construcción de intervalos de confianza
4. Tiene mejor manejo de datos censurados y truncados.
5. Se recomienda para muestras grandes por su adaptación a tipos de datos diferentes y que produce estimaciones más precisas.

## 4.4. Métodos Estocásticos

Para poder abordar los métodos estocásticos aplicables a este trabajo de grado, se debe tratar brevemente ciertos conceptos desde la Estadística Bayesiana, donde se supone que sea  $y_1, y_2, y_3, \dots, y_n$  una muestra con función de densidad  $p(y|\theta)$ , en la cual  $\theta$  es un parámetro que se establece como una variable aleatoria, la función de probabilidad de  $y$  es  $p(y)$ . La función se descompone en los siguientes elementos Díaz Sanchez (2021):

- Distribución a priori: Se define como  $p(\theta)$  y corresponde a la información que se tiene de los datos antes de observarlos.
- Funciones de probabilidad: Se define como  $p(y|\theta)$ , corresponde a las familias de funciones de densidad condicionadas de  $y$  dado  $\theta$ .
- Distribución A posteriori: Se define como  $p(\theta|y)$ , corresponde a la función de densidad de  $\theta$  teniendo en cuenta las observaciones. Haciendo uso del teorema de Bayes, se obtiene de la siguiente forma:

$$p(\theta|y) = \frac{p(y|\theta)p(\theta)}{p(y)} = \frac{p(y|\theta)p(\theta)}{\int p(y|\theta)p(\theta)d\theta}$$

### 4.4.1. Modelos jerárquicos

El modelo jerárquico bayesiano tiene en cuenta los siguientes conceptos asociados a la distribución a posteriori:

- **hiperparámetros:** parámetros definidos en la distribución previa.

- **hyperpriors:** distribución asociada a los hiperparámetros.

Suponiendo que la distribución de los datos está gobernada por un hiperparámetro y sus observaciones son intercambiables (su ordenamiento no afecta el análisis a realizar), el modelo se estructuraría de la siguiente forma:

1. Etapa 1:  $y_j|\theta_j \sim p(y_j|\theta_j, \phi)$
2. Etapa 2:  $\theta_j|\phi \sim p(\theta_j|\phi)$
3. Etapa 3:  $\phi \sim p(\phi)$

Dado lo anterior, usando el teorema de Bayes, la distribución a posteriori se puede expresar de la siguiente forma:

$$p(\phi, \theta_j|y) \propto p(y_j|\theta_j, \phi)P(\theta_j, \phi)$$

$$p(\phi, \theta_j|y) \propto p(y_j|\theta_j)P(\theta_j|\phi)P(\phi)$$

#### 4.4.2. Método monte Carlo

Este método recibe su nombre por Mónaco, que se conoce como la “la capital de los juegos de azar” y entre estos juegos se usaba la ruleta, la cual se conoce como la primera herramienta generadora de números aleatorios. El uso de este método inicio con el desarrollo de la computadora en el año 1944 y fue aplicado en la investigación de la bomba atómica para la segunda guerra mundial. Con el avance de los años y el desarrollo computacional, este método se ha aplicado en ciencias como la física, química, finanzas, entre otras.

El método Monte Carlo o simulación de probabilidad múltiple se usa para estimar resultados de un evento incierto y con ello lograr predecir un conjunto de resultados que se basan en un rango de estimaciones de valores teniendo en cuenta unos valores iniciales fijos.

El proceso del método Monte Carlo consiste en crear un modelo que utiliza una distribución de probabilidad para cualquier variable con incertidumbre asociada. Posteriormente, recalcula los resultados una y otra vez, definiendo un conjunto de números aleatorios diferentes en cada proceso. Finalmente, se debe repetir este proceso muchas veces para producir una cantidad determinada de resultados probables. Adicionalmente, para la implementación de este método se debe realizar lo siguiente:

- Proponer el modelo, identificando la variable dependiente y las independientes.
- Definir la distribución de probabilidad de las variables independientes. En el caso de que se requiera definir valores probables y ponderaciones.

- Realizar el proceso de simulación de manera que se generen números aleatorios para las variables independientes y esto se debe realizar hasta que se obtenga una muestra representativa del fenómeno analizado.

En conclusión, según Jiménez Luna (2015) el método Monte Carlo se usa como herramienta, para generar valores de una variable aleatoria mientras se explora un espacio definido. En el caso de que la distribución de probabilidad sea compleja, se recomienda recurrir a algoritmos como basados en el método Monte Carlo por cadenas de Márkov como lo son el de Gibbs o el de Metropolis Hastings.

De acuerdo con lo anterior, el propósito de la implementación del método Monte Carlo consiste en ser usado ante situaciones de complejidad matemática, como por ejemplo para darle solución a la integral de la probabilidad total cuando  $\theta$  toma ciertos valores Díaz Sanchez (2021), es decir, para los siguientes cálculos de integrales:

- Distribución posterior de predicción:

$$p(y_{m+1}|y, \theta) = \int p(y_{m+1}|y, \theta)p(\theta|y)d\theta = \int p(y_{m+1}|\theta)p(\theta|y)d\theta$$

- Distribución de probabilidad marginal:

$$p(x) = \int p(x|\theta)p(\theta)d\theta$$

### 4.4.3. Optimización estocástica

Según Baquela and Redchuk (2013) estas técnicas se encargan de determinar la política a seguir, en el caso de querer maximizar o minimizar una función objetivo. Cabe resaltar que una política en este contexto se define como un determinado conjunto de valores en las variables independientes que se pueden controlar con el fin de regular el rendimiento de la función en cuestión. En resumen, los elementos que componen una optimización son los siguientes:

- La función objetivo
- Las restricciones del problema
- Todas las combinaciones de valores de las variables independientes que tienen como base las restricciones definidas.

El objetivo de la optimización es minimizar o maximizar una función objetivo, que se puede expresar de la siguiente manera:

$$Y = f(X), X \in U$$

Donde U es el conjunto de combinaciones posibles para las variables independientes con restricciones definidas:

$$g_i(X) \leq 0, i=1,2,\dots,n$$

Entre los tipos de optimización existen clasificaciones generales que se relacionan con la naturaleza probabilística del problema:

- **Optimización determinista:** aplica cuando las variables independientes son variables determinadas, ya definidas con certeza por parte del investigador.
- **Optimización Estocástica:** aplica cuando las variables independientes son variables aleatorias que tienen comportamientos estimados, pero tienen una incertidumbre asociada que no permite conocer previamente el valor que asumirán.

Según Baquela and Redchuk (2013) existen tres métodos para solucionar problemas de optimización, los cuales corresponden al método de cálculo, técnica de búsquedas y los usados para objetivo de este proyecto de grado, que corresponden a técnicas de convergencia de soluciones.

Este último se ha desarrollado recientemente con el avance computacional, puesto que el desarrollo de nuevos software ha permitido reducir las posibles complejidades numéricas que se puedan presentar en cuanto a convergencia de funciones. Este método consiste en generar una gran cantidad de soluciones y a partir de estas, determinar las más adecuadas (contemplando todas las soluciones que tengan similitud o proximidad de acuerdo al valor obtenido en la función objetivo) y con ello generar un conjunto de soluciones que converjan en una definitiva.

Para el caso de este estudio se usaron métodos de optimización cuasi-Newton <sup>1</sup> que permite optimizar funciones complejas con un gran número de parámetros. De acuerdo con lo anterior, se define la dirección de búsqueda según la iteración de Newton:

$$P_k^N = -\nabla^2 f(x_k)^{-1} \nabla f(x_k)$$

donde  $\nabla^2 f(x)$  es la matriz hessiana de tamaño  $n \times n$  conformada por las derivadas parciales de segundo orden, la cual se considera que es definida negativa para el caso de que la búsqueda sea un máximo y definida positiva para el caso de búsqueda de un mínimo local.

Los métodos BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) son de limitación de memoria y buscan minimizar/maximizar una función. Para el caso del método cuasi-newton BFGS se define una aproximación a la matriz hessiana ( $B_k$ ), que también es de tamaño  $n \times n$  y definida negativa en el caso que se esta consultando el máximo local y definida positiva para el caso de búsqueda de un mínimo local. También se especifica su inverso  $H_k$  que tiene condiciones similares de estructura. según Acevedo A. (2019) en el caso de buscar un mínimo se expresa de la siguiente forma:

$$\min_H \|H - H_k\|$$

---

<sup>1</sup>Según Arenas et al. (2016) los métodos cuasi-Newton consiste en utilizar una aproximación a la matriz hessiana en lugar de definir la hessiana misma, teniendo en cuenta la dificultad de evaluar y usar esta matriz por el número de cálculos a realizar

Sujeto a  $H = H^T$ ,  $Hs_k = y_k$ , donde  $s_k = x^{k+1} - x^k$  lo cual corresponde a la diferencia entre dos iteraciones y  $y_k = \nabla f^{k+1} - \nabla f^k$ . Lo anterior puede reescribirse como que  $H_{k+1}s^k = y^k$  (ecuación secante) y finalmente lo que se busca para este método de optimización es calcular:

$$p^k = -H_k \nabla f(x^k)$$

De manera particular fue seleccionado la opción **L – BFGS – B** dado que permite optimizar funciones con restricciones simples y es posible definir límites inferiores y superiores en los parámetros. Esta opción permite resolver problemas de optimización no lineal según los límites establecidos.

El método realiza la identificación de variables fijas y libres usando el método del gradiente simple y luego para mejorar la precisión usa el L-BFGS en las variables libres.

Por otro lado, teniendo en cuenta las limitaciones de algunos métodos de optimización, es relevante considerar algoritmos genéticos multiobjetivos, según Meneses and Echeverri (2007) estos algoritmos requieren métodos matemáticos de optimización sobre una población de soluciones.

Inicia a partir de un conjunto de tamaño N de soluciones que se obtienen al azar (llamadas Padre), posteriormente las otras generaciones se definen haciendo uso de procesos de selección, cruzamiento y mutación. De acuerdo con Meneses and Echeverri (2007) Este proceso consiste en:

- I. Genera una población padre de tamaño N.
- II. Sobre la población de soluciones llamadas padre se seleccionan N parejas de manera aleatoria.
- III. Cada pareja compite y se selecciona la que pertenezca al rango de mejor calidad. Puede ser la pareja que introduzca mayor grado de diversidad.
- IV. Las parejas seleccionadas son las únicas que realizan el proceso de descendencia. Dado que se espera que la información genética de las alternativas dominantes <sup>2</sup> se presente en las siguientes generaciones y el resto de la población se aproximen a estas.
- V. Reunir al conjunto de poblaciones padres e hijos de tamaño 2N y clasificar según frentes de dominancia.
- VI. Determinar el conjunto de soluciones finales seleccionando los frentes de mejor rango.
- VII. Verificar si estas soluciones finales superan los límites establecidos para la población padre y de acuerdo a ello, se eliminan soluciones de menor distancia de apilamiento:

$$\text{Distancia de apilamiento: } d_i = \sum_{m=1}^M \left| \frac{f_m^{I_{i+1}} - f_m^{I_{i-1}}}{f_m^{max} - f_m^{min}} \right|$$

---

<sup>2</sup>El concepto de dominancia se introduce para optimización multiobjetivo, donde se defina que una solución domina a otra si se cumplen condiciones de calidad y relación entre objetivos (una solución tiene un objetivo mayor que otra). Las soluciones dominantes a través de todo el espacio objetivo se llama **frente óptimo de Pareto**.

VIII. Si se cumple el criterio de convergencia definido se da fin al proceso, si no se iniciaría nuevamente con el proceso de selección, cruzamiento y mutación.

Es importante resaltar la aplicabilidad de los algoritmos genéticos, como es el caso de Arganis Juárez et al. (2015) en la optimización de función de distribuciones de probabilidad para el caso de las funciones Gumbel y Gumbel de dos poblaciones, encontrando buena concordancia con los resultados esperados. Es por ello que es importante explorar la optimización en el caso de este trabajo de grado dado la complejidad de la función definida y la aplicabilidad de la misma en datos experimentales.

## 4.5. Marco Teórico Técnico

Para el desarrollo de este documento es necesario establecer en el marco teórico algunos elementos técnicos relevantes de la aplicación:

### 4.5.1. Incertidumbre y la evaluación de homogeneidad

Según el Centro Español de Metrología (2012) la incertidumbre es un parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un mensurando, a partir de la información que se utiliza. Para el caso de materiales de referencia es un elemento relevante desde el principio de la preparación del material hasta su finalización en dos casos:

1. **Al principio de la producción del material:** se debe determinar la incertidumbre objetivo, que se establece como requisito de especificación en la producción.
2. **Al final de la producción del material:** al ser estimada (teniendo en cuenta las evaluaciones definidas en la figura 4-7) debe acompañar cada valor de cada propiedad del MR. Ejemplo:

$$x - U; x + U$$

Se resalta que existen dos tipos de evaluación para la estimación de la incertidumbre, las cuales según la definición del Centro Español de Metrología (2012) son:

- **Evaluación tipo A:** Evaluación de una componente de incertidumbre mediante análisis estadístico de los valores obtenidos teniendo en cuenta condiciones de medición definidas. Ejemplo: La incertidumbre típica experimental de la media aritmética.

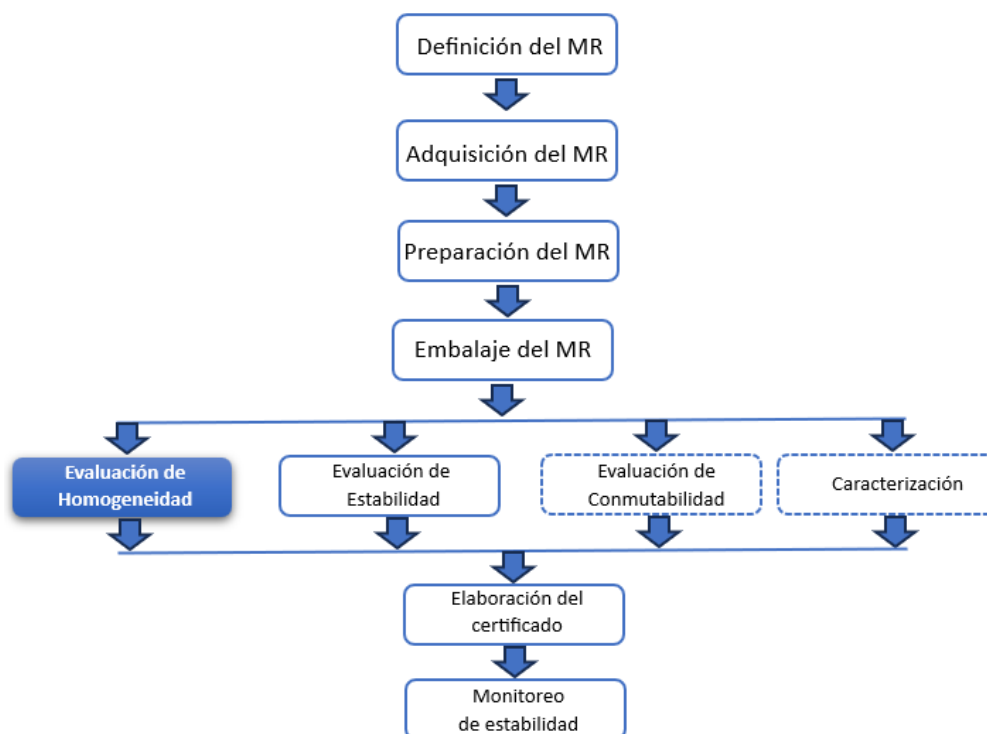
$$u(\bar{x}) = s(\bar{x}) = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

- **Evaluación tipo B:** Evaluación de una componente de incertidumbre mediante una manera diferente a la estadística, con insumos como por ejemplo: certificados de materiales de referencia o de calibración, experiencia del experto técnico, entre otros.

Es importante resaltar que la preparación de un MR tiene un flujo de actividades que se resumen en el diagrama 4-7, en este proceso se deben evaluar componentes como la homogeneidad del MR, estabilidad del MR, entre otros; esta evaluación está asociada a revisar la contribución en la dispersión del valor medido en el MR. Entre estos los componentes a evaluar se encuentra la homogeneidad del MR, el cual para este caso se asumirá como la variación del valor de una propiedad entre unidades separadas del MR o también a la variación dentro de cada unidad. Es importante evaluar este componente y verificar si se encuentra de acuerdo con los requerimientos iniciales de producción, dado que esto permitirá (en el caso de que aplique) que se puedan establecer instrucciones de uso o control que mitiguen esta situación.

Este estudio o evaluación de la homogeneidad permite aportar evidencia sobre la homogeneidad del candidato a material de referencia (el cual se define como candidato de acuerdo a condiciones específicas de producción, naturaleza misma del MR y características idóneas relacionadas con densidad, disponibilidad, costos y que no afecte la salud del usuario final, entre otros). Esto se realiza mediante estudios experimentales controlados y estos resultados se utilizan para la estimación de incertidumbre y su magnitud depende de la naturaleza del material de referencia y la propiedad analizada. La evaluación de homogeneidad hace parte de una serie de pasos para la preparación de un material de referencia 4-7:

Figura 4-7.: Diagrama de flujo preparación MR.



Nota: Adaptado de numeral 6.2 de la Guía 35 (2017)

De acuerdo con el diagrama 4-7 es importante resaltar que para cada paso dentro del flujo del proceso de preparación del MR deben determinarse las unidades necesarias a analizar.

#### 4.5.2. Estimación de Incertidumbre de homogeneidad

La evaluación de homogeneidad es un requisito muy importante para todos los MR, esta evaluación debe realizarse tanto entre unidades de los lotes producidos, como dentro de las unidades, para el caso de sólidos o materiales que se sospecha son heterogéneos naturalmente. Esta evaluación permite garantizar que todas las unidades producidas lleven el mismo valor de cada propiedad y que adicionalmente se garantice que al tomar submuestras el valor de la propiedad se mantenga .

Según la Guía 35 (2017) los materiales de origen natural o con matrices complejas como por ejemplo alimentos, suelos, minerales y aleaciones suelen tener composiciones heterogéneas. Aunque en ocasiones las diferencias entre unidades suelen ser insignificantes después de homogeneizar, en otras ocasiones puede superar la incertidumbre de la caracterización. Dado lo anterior, es relevante realizar este estudio de homogeneidad a materiales heterogéneos. En cuanto a los materiales puros o certificados, pueden presentarse leves heterogeneidades a causa de densidad variable, contaminación localizada o evaporación.

El fin de los estudios de homogeneidad de propiedades cuantitativas es proporcionar información sobre la varianza provocada por la heterogeneidad o cualquier problema asociado, por tanto, la cantidad información debe ser suficiente para brindar una estimación adecuada de la variación entre unidades, se recomienda un mínimo de diez (10) unidades para este proceso (Guía 35 (2017)), pero es pertinente usar métodos estadísticos experimentales que tengan en cuenta la potencia estadística para escoger el número adecuado de unidades y de réplicas. Se recomienda que una vez se determine la cantidad de unidades y la cantidad de repeticiones a realizar se seleccione una estrategia de aleatorización para seleccionar las unidades que se medirán, se suelen usar esquemas de muestreo como el aleatorio simple, muestreo sistemático, entre otros. Los planes de muestreo o la selección de unidades debe tener en cuenta los puntos débiles de la producción como por ejemplo tendencias de procesamiento, decisiones sobre el almacenamiento.

Finalmente, este tipo de estudios experimentales lo que pretenden es comparar la dispersión de las observaciones entre unidades y la precisión del método de medición (la cual se evalúa a través de la combinación de varios conceptos: exactitud, la repetibilidad, la reproducibilidad, entre otros) y así definir la diferencia existente entre las unidades y posteriormente usarse para estimar la incertidumbre de homogeneidad.

En el caso de que un material tenga mayor heterogeneidad de la esperada, es recomendable realizar las correcciones pertinentes, descartar las respectivas unidades o iniciar nuevamente la producción, lo cual puede traer altos costos para el laboratorio o productor del material de referencia. Por otro lado, en el caso de que se tengan procedimientos inadecuados de medición o de estimación, los productores pueden verse enfrentados a los siguientes inconvenientes en cuanto a la estimación de incertidumbre:

- **Subestimación:** Incertidumbre estimada que es más baja que la esperada o real. Esta situación trae inconvenientes tanto en la calidad de los resultados como en su interpretación, en especial considerando que la evaluación de la homogeneidad usualmente se hace previo a otras etapas como la caracterización y en función de sus resultados se deciden cuantas botellas emplear (ver 4-7). Por otro lado, la subestimación de la incertidumbre puede llevar a quejas continuas por parte de los clientes, debido a que en algunas unidades la propiedad certificada en el material no se encontrará dentro de los intervalos establecidos por el productor.
- **Sobreestimación:** Incertidumbre estimada que es más alta que la esperada o real. Este tipo de situaciones trae inconvenientes de confianza en los resultados, elevación de costos de producción por la necesidad de repetición de mediciones, limitación de interpretación y aplicación, sobredimensionar de medidas correctivas innecesarias para el laboratorio, pérdida de clientes ante incumplimiento de requisitos de producción.

### 4.5.3. Diseño Básico - evaluación de homogeneidad

La técnica básica usada para la evaluación de homogeneidad es la ANOVA de una vía, para este tipo de diseño generalmente el número de réplicas son iguales para todas las unidades del MR (puede aplicarse para casos no balanceados, pero usualmente se mantiene una estructura de diseño equilibrada entre botellas).

El modelo que se plantea es el siguiente:

$$y_{ij} = \mu + \tau_i + e_{ij}$$

Donde:

$y_{ij}$  = es la observación  $j$  en el grupo  $i$ .

$\mu$  = es el valor de la medida verdadera.

$\tau_i$  = Factor debido entre botellas.

$e_{ij}$  = Error aleatorio de la observación  $j$  en el grupo  $i$ .

Los elementos resultantes de este análisis son los siguientes:

- La variación entre unidades:

$$s_{bb}^2 = \left( \left( \frac{CM_{between} - CM_{within}}{n_0} \right), 0 \right)$$

Donde:

$CM_{between}$  : Cuadrados medios entre

$CM_{within}$  : Cuadrados medios dentro

- La variación dentro de las unidades:

$$s_r^2 = CM_{within}$$

Nota:  $s_r$  es también definida como desviación estándar de la repetibilidad.

En este caso simple, la varianza entre unidades  $s_{bb}^2$  coincide con la incertidumbre debida a la contribución de la homogeneidad  $u_{bb}^2$ .

#### 4.5.4. Método Dersimonian and Laird (DL)

Este método fue creado por Rebecca DerSimonian and Nan Laird en el año 1986 con propósito de aplicarse a temas de salud.

Este método se define como la variación del método de la varianza inversa y considera la idea de que diversos análisis permiten estimar los distintos efectos de intervención, lo cual lleva a la aplicación de un metanálisis de efectos aleatorios. Para poder aplicar este método, los errores estándar deben ajustarse para incorporar una medida de variación o de heterogeneidad entre efectos observados en diferentes estudios.

Varios métodos han surgido para cuantificar la varianza entre estudios metanalíticos, Veroniki et al. (2016) indica que el método más popular para cuantificar la varianza entre estudios es que este valor está representado por la varianza de la distribución de los efectos verdaderos del estudio, a menudo esta variación se le llama  $\tau^2$ . En este tipo de estudios se aplican según dos enfoques:

1. **Modelo de efecto fijo:** En este modelo los efectos del tratamiento observados se distribuyen alrededor de un efecto de tratamiento verdadero común con varianza informada según las variaciones dentro del estudio. En este caso se supone que todos los estudios comparten el mismo efecto fijo, es decir, que hay un efecto verdadero y todas las diferencias en los efectos observados se deben a errores de muestreo.

El efecto del tratamiento común se estima de la siguiente manera:

$$\hat{\mu}_{EF} = \frac{\sum_{i=1}^k w_{i,FE} y_i}{\sum_{i=1}^k w_{i,FE}}$$

Donde  $w_{i,FE}$  es el peso (la inversa de la varianza) asignada a cada estudio.

Lo anterior se define según el modelo:

$$y_i = \mu_{EF} + \epsilon_i$$

Para lo cual  $e \sim N(0, v_i)$  y, por tanto, la varianza  $var(y_i) = v_i$  y los pesos se cuantifica  $w_{i,FE} = 1/v_i$ .

2. **Modelo de efectos aleatorios:** En este modelo los efectos observados estiman los diferentes valores verdaderos del estudio. Estos efectos de tratamiento se relacionan y suponen que

proviene de la misma distribución; En este caso, la variación total se atribuye a la varianza dentro del estudio (error de muestreo) y a la varianza entre estudios.

La media de la distribución del efecto verdadero del tratamiento se estima de la siguiente forma:

$$\hat{\mu}_{RE}(\hat{\tau}^2) = \frac{\sum_{i=1}^k w_{i,RE} y_i}{\sum_{i=1}^k w_{i,RE}}$$

Lo anterior se define según el modelo:

$$y_i = \theta_i + \epsilon_i$$

Donde  $\theta_i = \mu_{RE} + \delta_i$ , para lo cual  $e \sim N(0, v_i)$  y  $\delta_i \sim N(0, \tau^2)$  y, por tanto, la varianza  $var(y_i) = v_i + \tau^2$  y los pesos se cuantifica  $w_{i,RE} = \frac{1}{(v_i + \tau^2)}$ . Para términos de este proyecto de grado y su nomenclatura, las expresiones corresponderían:

$$\sigma(y_i) = \sigma_e^2 + \sigma_\tau^2$$

$$w_{i,RE} = \frac{1}{(\sigma_e^2 + \sigma_\tau^2)}$$

Según Veroniki et al. (2016) el método DL es no interactivo y es el más simple, por tanto, el más implementado y desarrollado en los software como método predeterminado para estimar la varianza entre estudios. Se obtiene igualando el valor esperado del estadístico de Cochran con su valor observado, de la siguiente forma:

$$Q = \sum w_{i,FE} (y_i - \hat{\mu}_{EF})^2 = \sum \frac{1}{v_i} (y_i - \hat{\mu}_{EF})^2 = \sum \frac{(y_i - \hat{\mu}_{EF})^2}{v_i}$$

Dado lo anterior, el estimador puede ser obtenido como:

$$\hat{\tau}_{DL}^2 = Max \left\{ 0, \frac{Q - (k - 1)}{\sum w_{i,FE} - \frac{\sum w_{i,FE}^2}{\sum w_{i,FE}}} \right\}$$

El estadístico Q-Cochran pertenece a las estadísticas Cochran de varianza generalizada entre estudios, entonces se puede definir que el estimador generalizado del método de los momentos (GMM) es:

$$\hat{\tau}_{GMM}^2 = Max \left\{ 0, \frac{Q_a - \left( \sum a_i v_i - \frac{\sum a_i^2 v_i}{\sum a_i} \right)}{\sum a_i - \frac{\sum a_i^2}{\sum a_i}} \right\}$$

Cornell et al. (2014) resalta que este método ha sido cuestionado, puesto que puede subestimar la varianza real entre estudios, lo que produce intervalos de confianza estrechos para el efecto medio. Sin embargo, cuando los estudios son grandes, presenta buenas aproximaciones.

#### **4.5.5. Interpretación de resultados**

Posterior a la implementación de los modelos y la estimación de los componentes de varianza, así como la generación de los resultados necesarios, es necesario abordar la evaluación de la incertidumbre de la homogeneidad. Este paso es crucial para garantizar la validez y confiabilidad de los resultados obtenidos. En esta fase, se lleva a cabo un análisis detallado, considerando las especificaciones de producción, con el objetivo de identificar posibles subestimaciones o sobreestimaciones de la homogeneidad. Este proceso de evaluación contribuye significativamente a la mejora continua de los modelos implementados y al ajuste de los procedimientos.

Es importante señalar que los resultados obtenidos a través de este estudio son puntuales y específicos para el experimento realizado. La naturaleza específica de los datos recopilados y los detalles definidos en el protocolo experimental permiten garantizar la relevancia y aplicabilidad directa de los hallazgos a la situación particular. Este enfoque de resultados específicos no solo fortalece la interpretación de los resultados, sino que también proporciona una base sólida para la toma de decisiones informada en el contexto de la homogeneidad y las especificaciones de producción.

## 5. Metodología

El propósito de esta investigación es proponer un modelo alternativo para la evaluación de homogeneidad en materiales de referencia, como aplicación se utilizara un material de referencia de agua. Este proyecto de grado tiene una profundización exploratoria <sup>1</sup>, ya que no tiene antecedentes de aplicación en la metrología Química y se requiere realizar un desarrollo del modelo desde el contexto teórico y posterior aplicación. Adicionalmente, tiene una profundización experimental, ya que se estructuró un diseño que permitió obtener la información necesaria para probar el modelo propuesto en condiciones controladas.

Por otro lado, se resalta que las variables que integran este trabajo de grado son de naturaleza cuantitativa y la naturaleza de las fuentes de información son documental y empírica.

### 5.0.1. Descripción

Según los objetivos planteados, la metodología desarrollar se resume en el diagrama de flujo **5-1** y cada uno de los pasos a abordar se describen a continuación:

1. **Definición del MR:** para esta aplicación se desarrolló un material de referencia de agua, a partir de una solución estándar multi-elemental. El método empleado correspondió a plasma acoplado inductivamente con detector de espectrometría de masas (ICPMS, de sus siglas en inglés). Se seleccionaron materiales de referencia de agua, debido a que son materiales muy conocidos, no presentan variabilidad dentro de las botellas, se cuenta con un mayor control de las interferencias; lo anterior permite que se pueda evaluar directamente la funcionalidad del modelo y las diferencias que se encuentren durante el experimento no se deban a situaciones relacionadas con el material a usar.

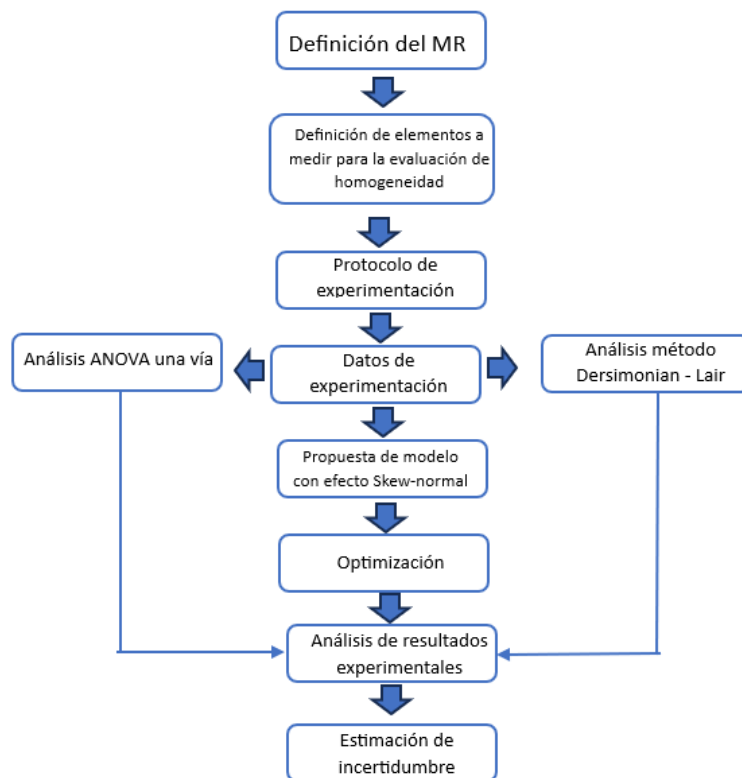
Las mediciones se realizaron en los laboratorios del Instituto Nacional de Metrología, el cual cuenta con un proceso estandarizado para la producción de materiales de referencia reconocido internacionalmente por la Oficina Internacional de Pesas y Medidas (BIPM <sup>2</sup>). Para esta preparación, se partió de agua tipo I, y se realizó una evaluación preliminar de los elementos que esta muestra pueda contener; posteriormente, se realizó el proceso de fortificación con soluciones de los elementos de concentración conocida para los elementos que se encuentren ausentes o que tengan concentraciones muy inferiores a lo establecido por la regulación. La

---

<sup>1</sup>Adaptado de Blog: Universidad de Guanajuato (2021). Definición del alcance de la investigación. Página web: <https://onx.1a/ad0d0>

<sup>2</sup>Página web BIPM reconocimiento INM:<https://onx.1a/00b91>

**Figura 5-1.:** Metodología Proyecto de grado



**Nota:** Gráfico de elaboración propia

adición de estos elementos se realizó de manera gravimétrica en balanzas analíticas, lo cual implica que se puede tener incertidumbres del orden del 0,001 % en este proceso de fortificación.

Por otro lado, una vez se prepara el material candidato, se procedió a realizar un proceso de estabilización (ajuste de pH o acidificación) y se deja que los elementos adicionados se equilibren en la solución, con el propósito de lograr una estabilidad y homogeneidad en la solución mayor. Finalmente, 20 g del material de referencia es envasado en en botellas de polipropileno de alta densidad.

Una vez se preparó el lote **5-2**, se procedieron a medir todas las botellas de los lotes mediante ICPMS, para lo cual se realizaron diluciones gravimétricas de cada una de las unidades y se adicionó un estándar interno para evitar la variabilidad asociada a derivas instrumentales.

2. **Definición de elementos a medir:** se consideraron dentro de este experimento once (11) elementos químicos:

La tabla **5-1** se establece según lo mencionado por May and Wiedmeyer (1998) donde se mencionan interferentes entre los elementos considerados para el tipo de material. Se midie-

**Figura 5-2.:** *Proceso de preparación lotes*



**Nota:** Elaboración propia

**Tabla 5-1.:** *Elementos seleccionados*

Precisión Baja	Precisión Intermedia	Precisión Alta
Calcio (Ca)	Cromo (Cr)	Talio (Tl)
Hierro (Fe)	Cobalto (Co)	Magnesio (Mg)
Sodio (Na)	Zinc (Zn)	Plomo (Pb)
Níquel (Ni)	Manganeso (Mn)	Cadmio (Cd)

ron 2 Isotopos (ver Sección **Anexo: Definiciones Técnicas**) por elemento, con excepción de sodio (Na), y se seleccionó uno para la implementación del modelo. Por otro lado, se agregaron tres estándares internos, los cuales son elementos que no se encuentran en la solución multielemental:

- ★ Rh: Rodio
- ★ U: Uranio
- ★ In: Indio

Los métodos de medición como el ICP requieren calibración haciendo uso de estándares internos que permiten corregir cualquier respuesta instrumental y obtener resultados más exactos. Los estándares internos tienen una concentración cercana a los elementos seleccionados.

### 3. Elaboración de protocolo de experimentación:

A continuación se define la estructura del experimento que se realizó:

- **Antecedentes y conocimiento técnico del manejo del problema:** Se contó con un grupo de profesionales que tienen amplia experiencia en la medición específica y se encuentran autorizados para su ejecución, de igual forma se contó con la infraestructura y equipamiento idóneo para la realización de mediciones, seguimiento y control de

las variables que pueden afectar el proceso de medición. Adicionalmente, el método de medición se encuentra validado para su ejecución según lo documentado en el artículo de Ahumada-Forigua et al. (2019).

- **Variable de respuesta:** respuesta relativa al estándar interno ( $R_{rel.Elemento}$ ).

$$R_{rel.Elemento} = \frac{R_{Elemento}}{R_{Est.Interno}} * FC$$

Donde:

$R_{Elemento}$  = Respuesta instrumental<sup>3</sup> según el elemento químico.

$R_{Est.Interno}$  = Respuesta instrumental según el estándar interno.

Donde FC es Factor de corrección por el Estándar Interno.

- **Identificar instrumentos de medida, unidad y método de medición:**
  - Método de medición: Medición por plasma acoplado inductivamente con detección por espectrometría de masas (ICP-MS).
  - Condiciones de repetibilidad:
    - Todos los analitos se midieron en un corto periodo de tiempo.
    - Todas las mediciones se realizaron en orden aleatorio.
    - Se realizó un Control periódico cada 5 muestras.
  - Equipos de medición: se utilizó un equipo plasma acoplado inductivamente con detección por espectrometría de masas (ICP-MS) y balanza analítica de 0.1 mg de resolución.
- **Niveles y unidades experimentales:**

Estas especificaciones se definen a continuación:

- **Factor:** Botella
- **Niveles:** 1,2,3,4,5, 6, 7, 8, 9 y 10.
- **Unidad experimental:** cada unidad del lote. Se midió la solución de cada unidad directamente.
- **Condiciones adicionales:** En la preparación se usó Agua tipo I y disolución multielemental para ICP. En la medición, se miden dos isótopos por elemento, siempre y cuando sea posible (ejemplo: Sodio solo tiene el isótopo Na23).

---

<sup>3</sup>Señal analítica del instrumento según la cantidad detectada. Se usa para convertir características físicas o químicas de un analito en datos que se puede interpretar

Se preparó una solución identificada como solución madre a partir de una multielemental de marca comercial. Para esto, se prepararon 1 000 g de disolución cuya concentración aproximada de cada elemento es de  $200 \frac{\mu\text{g}}{\text{kg}}$  para cada uno de los analitos.

Posteriormente, desde la solución madre se produjeron 4 lotes de materiales de referencia, los cuales contendrían 10 unidades cada uno; con 20 g aproximadamente de disolución por cada unidad. Cada lote se preparó gravimétricamente con el propósito de generar una heterogeneidad controlada. La incertidumbre de las preparaciones gravimétricas es del orden de 0,001 %. Las incertidumbres objetivas de cada lote corresponden a:

- ★ **Lote 1:** Incertidumbre 0 %.
- ★ **Lote 2:** Incertidumbre 0,5 %.
- ★ **Lote 3:** Incertidumbre: 0,87 %.
- ★ **Lote 4:** Incertidumbre 1,5 %.

Adicionalmente, se realizó medición de los siguientes lotes:

- ★ **Blanco:** El cual permite verificar si el ácido nítrico, el agua o el disolvente no está contaminado o puedan contaminar las muestras.
- ★ **Controles:** Corresponde a una solución que se mide a lo largo del experimento y permiten que se evalúen temas de tendencia ocasionada por el proceso de medición.

Los detalles de la preparación de cada lote se puede observar en el **Anexo A**.

#### ■ **Cálculo de número de réplicas:**

Es importante que cada tratamiento dentro de un diseño experimental sea aplicado varias veces, puesto que permite garantizar <sup>4</sup>:

- Obtener un estimado del error experimental;
- Calcular una estimación precisa del efecto del factor experimental;
- Incrementar la precisión reduciendo el error estándar.

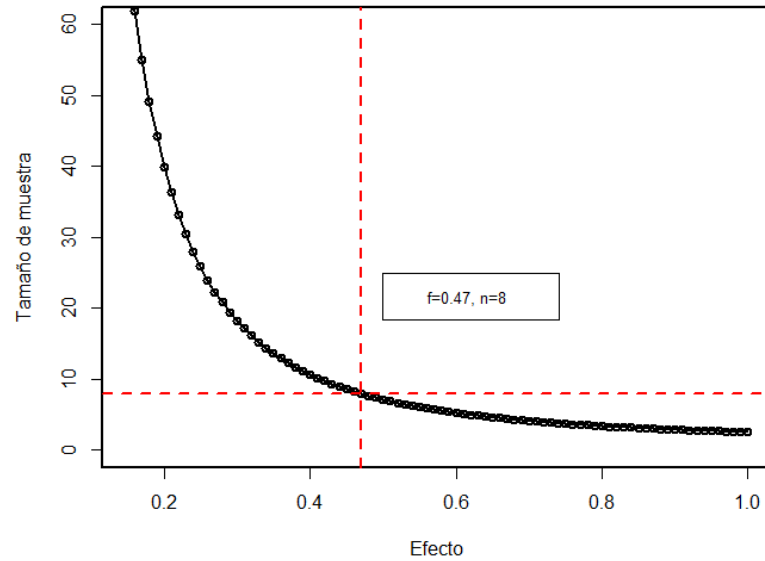
Las repeticiones experimentales (replicas instrumentales) se calcularon haciendo uso de la función `pwr.anova.test` del paquete **pwr** de R Core Team (2023), donde:

- k: Cantidad de botellas,  $k=10$ .
- Power: Potencia de la prueba (La probabilidad de rechazar una hipótesis falsa cuando realmente es falsa),  $\text{power}= 0.80$ .
- sig. level: Nivel de significancia de la prueba,  $\alpha = 0,05$
- f: Es la diferencia mínima de resultados entre grupos que se desea detectar en la prueba. Dado que se considera un efecto moderado se especificó un valor de  $f = 0,47$ .

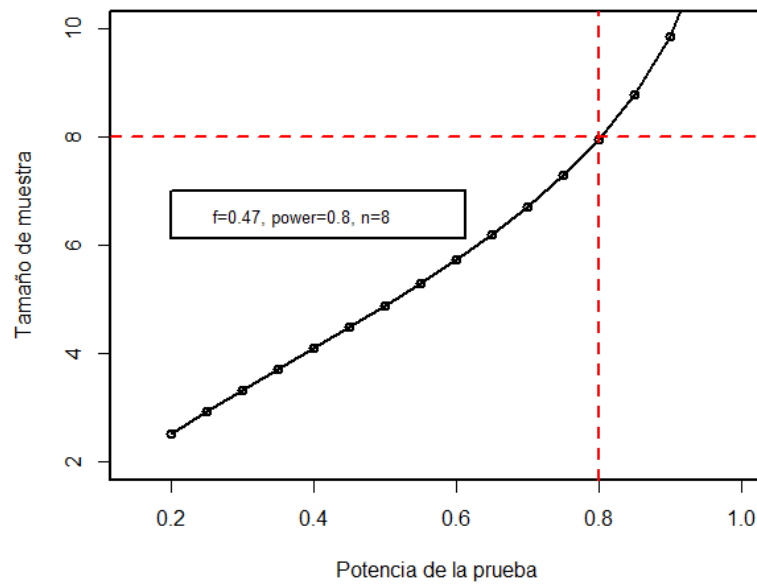
---

<sup>4</sup>Adaptado de: Mendoza H. (2016). Aspectos Generales del Diseño Experimental. Página web: <https://onx.la/907a4>

La cantidad de réplicas que se definieron fueron  $n=8$ , los gráficos del tamaño de muestra teniendo en cuenta el efecto y la potencia de la prueba, se pueden visualizar en **5-3** y **5-4** respectivamente.

**Figura 5-3.: Efecto vs. Tamaño de muestra**

5-4.1

**Figura 5-4.: Potencia de la prueba vs. Tamaño de muestra**

5-5.1

**Nota:** Gráfico de elaboración propia

Teniendo en cuenta lo anterior, la cantidad de botellas y repeticiones que se usaron para la realización de este experimento son las definidas en la tabla **5-2**.

**Tabla 5-2.: Especificación de los lotes**

Lote	Número de Botellas	Número de réplicas	Observación
Blanco	2	7	Evaluación de interferencias
Control	9	8	Evaluación de tendencias
Lote 1	10	8	Incertidumbre: 0 %
Lote 2	10	8	Incertidumbre: 0.5 %
Lote 3	10	8	Incertidumbre: 0.87 %
Lote 4	10	8	Incertidumbre: 1.5 %

- **Aleatorización:** La aleatorización<sup>5</sup> comprende tanto la asignación de un material experimental como el orden en que se realizan las pruebas individuales. Realizar este proceso durante un experimento permite garantizar:

- La validez del error experimental estimado.
- La independencia de los errores o que las observaciones sean variables aleatorias independientes.
- La eliminación de sesgos de tal manera de que no se desfavorezcan tratamientos y eliminar los efectos de factores inusuales que se presenten durante el experimento.

En primer lugar, el orden de medición de los lotes fue: Lote 3, Lote 2, Lote 4 y Lote 1.

Por otro lado, el orden de medición de las botellas está definido en la tabla **5-3**.

4. Definición del problema objetivo del experimento e hipótesis a probar: Existe un efecto de variabilidad entre las botellas.

$$H_o : \sigma_\tau^2 = 0$$

$$H_a : \sigma_\tau^2 > 0$$

5. El modelo extendido a plantear se estructuraría de la siguiente forma:

$$Y_{i,j} = \mu + \tau_i + e_{i,j}$$

Donde:

$Y_{i,j}$  : Respuesta al estándar interno debido a la botella i-ésima en la repetición j-ésima.

$\mu$  : Media global del experimento.

$\tau_i$  : Efecto de la i-ésima sobre la variable respuesta.

---

<sup>5</sup>Adaptado de: Mendoza H. (2016). Aspectos Generales del Diseño Experimental. Página web: [http://red.unal.edu.co/cursos/ciencias/2000352/html/un1/cont\\_116-16.html](http://red.unal.edu.co/cursos/ciencias/2000352/html/un1/cont_116-16.html)

**Tabla 5-3.:** Aleatorización de las botellas por Lote

Orden	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
–	Control	Control	Control	Control
1	9	5	4	10
2	1	10	5	5
3	7	2	7	6
4	4	9	3	7
5	6	8	9	9
–	Control	Control	Control	Control
6	3	7	10	2
7	5	4	2	1
8	8	3	8	4
9	10	1	6	8
10	2	6	1	3

$\epsilon_{ij}$  : error debido a factores no controlados.

Inicialmente, se establece que los componentes aleatorios tienen las siguientes distribuciones:

- $\tau_i \sim SN(0, \sigma_\tau, \alpha)$ , donde  $\alpha$  será el parámetro de sesgo o de asimetría.
- $e_{ij} \sim N(0, \sigma_e)$ .

Para lo cual se asume que los errores  $e_{ij}$  son independientes; adicionalmente, se asume que  $\tau_i$  y  $\epsilon_{ij}$  son independientes.

La estructura matricial de este modelo se define de la siguiente manera:

$$\mathbf{Y} = \begin{bmatrix} y_{11} \\ y_{12} \\ \vdots \\ y_{an_a} \end{bmatrix} + \mu \mathbf{1} + \begin{bmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \tau_{11} \\ \tau_{12} \\ \vdots \\ \tau_a \end{bmatrix} + \epsilon$$

En resumen:

$$\mathbf{Y} = \mu \mathbf{1} + \mathbf{X}\tau + \epsilon$$

**Nota:** Cabe resaltar que según Pewsey (2002) cuando  $\alpha \rightarrow \infty$  la distribución tiende a una a una distribución half-normal estándar positiva y a su vez cuando  $\alpha \rightarrow -\infty$  la distribución tiende a una a una distribución half-normal estándar negativa. La distribución half-normal se relaciona con la familia skew-normal y comparten algunas propiedades según lo definido por Valdés (2011). De acuerdo con lo anterior si  $X \sim HN_n(0, I_n)$  su función de densidad es:

$$f_X(x) = \frac{\sqrt{2}}{\sigma\sqrt{\pi}} \exp \frac{-x^2}{2\sigma^2} \text{ donde } x \in \mathbf{R}_+^n$$

Teniendo en cuenta que para este proyecto de grado se asume que  $\tau \sim SN(0, \sigma_\tau \mathbf{I}_a, \alpha \mathbf{1})$  según Valdés (2011) se puede tener la siguiente representación jerárquica para el componente  $\tau$ :

$$\begin{aligned} \tau | \mathbf{W} &\sim N_a(\alpha \mathbf{W} \mathbf{1}', \sigma_\tau^2 \mathbf{I}_a) \\ \mathbf{W} &\sim \mathbf{HN}(0, 1) \end{aligned}$$

La distribución condicionada de  $\mathbf{Y}$  teniendo en cuenta sus componentes se puede definir de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \mathbf{Y} | \tau, \sigma_\epsilon^2, \sigma_\tau^2, \alpha, \mu &\sim N(\mu \mathbf{1} + \mathbf{X}\tau, \sigma_\epsilon^2 \mathbf{I}_{n_a}) \\ \epsilon &\sim \mathbf{N}(0, \sigma_\epsilon^2 \mathbf{I}_{n_a}) \end{aligned}$$

Puede asumirse esta representación porque la distribución skew-normal está compuesta por la siguiente estructura:

$$f(x) = 2\phi(x)\Phi(x)$$

Donde  $\phi(x)$  es cualquier función de densidad simétrica con respecto a cero y  $\Phi$  es función de distribución de probabilidad cuya función de densidad es simétrica con respecto a cero. Considerando  $\epsilon$  es el parámetro de localización,  $w$  parámetro de escala y  $\alpha$  parámetro de forma, se tiene que:

$$f(x) = \frac{2}{w\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x-\epsilon)^2}{2w^2}\right) \int_{-\infty}^{\frac{\alpha(x-\epsilon)}{w}} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$$

Que para este caso la expresión sería la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} f(\tau) &= \int_x^\infty f(\tau, w) dw \\ f(\tau) &= \int_x^\infty f(\tau|w) f(w) dw \end{aligned}$$

se resalta que para esta propuesta  $f(\tau|w)$  es una fdp normal y  $f(w)$  es una fdp half-normal y se estructuran de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} f(\tau) &= \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2} |\sigma_\tau^2|^{1/2}} \exp\left\{-\frac{1}{2}(\tau - \alpha W \mathbf{1}')(\sigma_\tau^2 \mathbf{I}_a)^{-1}(\tau - \alpha W \mathbf{1}')\right\} \\ &\quad * \frac{\sqrt{2}}{\sqrt{\pi}} \exp\left\{-\frac{1}{2}W^2\right\} dw \end{aligned}$$

Donde para este caso se supone que  $x > 0$ ,

$$f(\tau) = \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2}(\sigma_\tau^2)^{a/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2(\sigma_\tau^2 I_a)} (\tau - \alpha W 1)' (\tau - \alpha W 1) \right\} \\ * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} W^2 \right\} dw$$

$$f(\tau) = \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2}(\sigma_\tau^2)^{a/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2(\sigma_\tau^2)} [\tau' \tau - \tau' \alpha W 1 - \alpha W 1' \tau + \alpha^2 W^2 1' 1] \right\} \\ * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} W^2 \right\} dw$$

Multiplicando las dos exponenciales:

$$f(\tau) = \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2}(\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2(\sigma_\tau^2)} [\tau' \tau - \alpha W \tau' 1 - \alpha W 1' \tau + a \alpha^2 W^2] - \frac{1}{2} W^2 \right\} dw$$

$$f(\tau) = \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2}(\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[ \frac{\tau' \tau}{(\sigma_\tau^2)} - \frac{2\alpha W 1' \tau}{(\sigma_\tau^2)} + \frac{a\alpha^2 W^2}{(\sigma_\tau^2)} + W^2 \right] \right\} dw$$

$$f(\tau) = \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2}(\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[ \frac{a\alpha^2 W^2}{\sigma_\tau^2} + W^2 - \frac{2\alpha W 1' \tau}{\sigma_\tau^2} + \frac{\tau' \tau}{\sigma_\tau^2} \right] \right\} dw$$

$$f(\tau) = \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2}(\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[ W^2 \left( 1 + \frac{a\alpha^2}{\sigma_\tau^2} \right) - 2W \left( \frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2} \right) + \frac{\tau' \tau}{\sigma_\tau^2} \right] \right\} dw$$

Separando nuevamente las integrales:

$$f(\tau) = \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2}(\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \tau' \tau \right\}$$

$$* \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[ W^2 \left( 1 + \frac{a\alpha^2}{\sigma_\tau^2} \right) - 2W \left( \frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2} \right) \right] \right\} dw$$

$$f(\tau) = \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2}(\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \tau' \tau \right\}$$

$$* \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left( 1 + \frac{a\alpha^2}{\sigma_\tau^2} \right) \left[ W^2 - 2W \frac{\left( \frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2} \right)}{\left( 1 + \frac{a\alpha^2}{\sigma_\tau^2} \right)} \right] \right\} dw$$

Despejando la expresión:

$$\frac{\frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2}}{\left(1 + \frac{a\alpha^2}{\sigma_\tau^2}\right)} = \frac{\frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2}}{\left(\frac{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2}{\sigma_\tau^2}\right)} = \frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2}$$

Se eleva la expresión al cuadrado:

$$\frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2} * \frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2} = \frac{\alpha^2 \tau' 11' \tau}{(\sigma_\tau^2 + a\alpha^2)^2}$$

Se reemplaza y continua con la integral:

$$\begin{aligned} f(\tau) &= \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2} (\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp\left\{\frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \tau' \tau\right\} \\ &* \exp\left\{-\frac{1}{2} \left(1 + \frac{a\alpha^2}{\sigma_\tau^2}\right) \left[W^2 - 2W \left(\frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2}\right)\right]\right\} dw \\ f(\tau) &= \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2} (\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp\left\{\frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \tau' \tau\right\} \\ &* \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma_\tau^2} (\sigma_\tau^2 + a\alpha^2) \left[W^2 - 2W \left(\frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2}\right)\right]\right\} dw \\ f(\tau) &= \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2} (\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp\left\{\frac{-1}{2\sigma_\tau^2} [\tau' \tau]\right\} \\ &* \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma_\tau^2} (\sigma_\tau^2 + a\alpha^2) \left[W^2 - 2W \left(\frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2}\right) + \frac{\alpha^2 \tau' 11' \tau}{(\sigma_\tau^2 + a\alpha^2)^2} - \frac{\alpha^2 \tau' 11' \tau}{(\sigma_\tau^2 + a\alpha^2)}\right]\right\} dw \end{aligned}$$

Pasando el componente  $-\frac{\alpha^2 \tau' 11' \tau}{(\sigma_\tau^2 + a\alpha^2)}$  para la primera integral:

$$\begin{aligned} f(\tau) &= \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2} (\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp\left\{\frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \left[\tau' \tau + \frac{\alpha^2 \tau' 11' \tau}{(\sigma_\tau^2 + a\alpha^2)}\right]\right\} \\ &* \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma_\tau^2} (\sigma_\tau^2 + a\alpha^2) \left[W^2 - 2W \left(\frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2}\right) + \frac{\alpha^2 \tau' 11' \tau}{(\sigma_\tau^2 + a\alpha^2)^2}\right]\right\} dw \end{aligned}$$

Teniendo en cuenta que:

$$\left(W - \left(\frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2}\right)\right)^2 = W^2 - 2W \left(\frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2}\right) + \frac{\alpha^2 \tau' 11' \tau}{(\sigma_\tau^2 + a\alpha^2)^2}$$

Continuando el proceso:

$$f(\tau) = \int_x^\infty \frac{1}{(2\pi)^{a/2} (\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} \exp\left\{\frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \left[\tau' \tau + \frac{\alpha^2 \tau' 11' \tau}{(\sigma_\tau^2 + a\alpha^2)}\right]\right\}$$

$$\exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_\tau^2} (\sigma_\tau^2 + a\alpha^2) * \left( W - \left( \frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2} \right) \right)^2 \right\} dw$$

Se extraen de la integral los componentes que no dependen de w:

$$f(\tau) = \frac{1}{(2\pi)^{a/2} (\sigma_\tau^2)^{a/2}} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \left[ \tau' \tau + \frac{\alpha^2 \tau' 1 1' \tau}{(\sigma_\tau^2 + a\alpha^2)} \right] \right\}$$

$$\int_x^\infty \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} * \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_\tau^2} (\sigma_\tau^2 + a\alpha^2) * \left( W - \left( \frac{\alpha 1' \tau}{\sigma_\tau^2 + a\alpha^2} \right) \right)^2 \right\} dw$$

se puede reescribir la integral, teniendo en cuenta que  $\delta = \sigma_\tau^2 + a\alpha^2$

$$f(\tau) = \frac{1}{(2\pi)^{a/2} (\sigma_\tau^2)^{a/2}} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \left[ \tau' \tau + \frac{\alpha^2 \tau' 1 1' \tau}{\delta} \right] \right\}$$

$$\int_x^\infty \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} * \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_\tau^2} \delta * \left( W - \left( \frac{\alpha 1' \tau}{\delta} \right) \right)^2 \right\} dw$$

$$f(\tau) = \frac{1}{(2\pi)^{a/2} (\sigma_\tau^2)^{a/2}} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \tau' \left[ I_a + \frac{\alpha^2 1 1'}{\delta} \right] \tau \right\}$$

$$\int_x^\infty \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} * \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_\tau^2} \delta * \left( W - \left( \frac{\alpha 1' \tau}{\delta} \right) \right)^2 \right\} dw$$

Para reescribir la integral se puede considerar que  $u = \sqrt{\frac{\delta}{\sigma_\tau^2}} \left( W - \left( \frac{\alpha 1' \tau}{\delta} \right) \right)$  donde  $du = \sqrt{\frac{\delta}{\sigma_\tau^2}} dw$ , despejando  $dw$ :

$$dw = \sqrt{\frac{\sigma_\tau^2}{\delta}} du$$

Reemplazando en la integral:

$$f(\tau) = \frac{1}{(2\pi)^{a/2} (\sigma_\tau^2)^{a/2}} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \tau' \left[ I_a + \frac{\alpha^2 1 1'}{\delta} \right] \tau \right\}$$

$$\int_{-\left(\frac{\alpha 1' \tau}{\delta}\right) * \sqrt{\frac{\delta}{\sigma_\tau^2}}}^\infty \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} * \sqrt{\frac{\sigma_\tau^2}{\delta}} * \exp \left\{ -\frac{u^2}{2} \right\} du$$

Invirtiendo los límites de la integral:

$$f(\tau) = \frac{1}{(2\pi)^{a/2} (\sigma_\tau^2)^{a/2}} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma_\tau^2} \tau' \left[ I_a + \frac{\alpha^2 \tau' 1 1' \tau}{\delta} \right] \tau \right\}$$

$$\int_{-\infty}^{(\frac{\alpha'1'\tau}{\delta}) * \sqrt{\frac{\delta}{\sigma_\tau^2}}} \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} * \sqrt{\frac{\sigma_\tau^2}{\delta}} * \exp\{-\frac{u^2}{2}\} du$$

Finalmente:

$$f(\tau) = \frac{1}{(2\pi)^{a/2}(\sigma_\tau^2)^{a/2}} * \sqrt{\frac{\sigma_\tau^2}{\delta}} * \exp\left\{\frac{-1}{2\sigma_\tau^2} * \tau' \left[ I_a + \frac{\alpha^2 \tau' 11' \tau}{\delta} \right] \tau\right\}$$

$$\int_{-\infty}^{(\frac{\alpha'1'\tau}{\delta}) * \sqrt{\frac{\delta}{\sigma_\tau^2}}} \frac{1}{\sqrt{\pi/2}} * \exp\{-\frac{u^2}{2}\} du$$

Dado lo anterior, la función de máxima verosimilitud puede ser expresada de la siguiente manera:

$$L(\mu, \tau, \sigma_\epsilon^2, \sigma_\tau^2, \alpha) \propto f(Y|\mu, \tau, \sigma_\epsilon^2, \sigma_\tau^2, \alpha) * f(\tau|W) * f(W)$$

$$L(\mu, \tau, \sigma_\epsilon^2, \sigma_\tau^2, \alpha) \propto \int \int L(Y|\mu, \tau, \sigma_\epsilon^2, \sigma_\tau^2, \alpha) dwd\tau$$

6. Optimización: Dada la complejidad para encontrar solución al problema de maximización de la función de verosimilitud, se recurre a métodos de optimización partiendo de datos iniciales y se define la siguiente metodología de maximización:

- (I) Expresar las distribuciones marginales de  $Y$  y  $\mathbf{W}$ . Adicionalmente, definir la distribución condicional de  $\tau|\mathbf{W}$ .
- (II) Declarar la función de verosimilitud.
- (III) Simular valores de  $\tau$ .
- (IV) Simular valores de  $\mathbf{W}$ .
- (V) Para cada  $\tau$  y  $\mathbf{W}$  generados, calcular la verosimilitud de (paso II).
- (VI) Tomar el promedio de los valores obtenidos en (paso V).
- (VII) Definir los valores iniciales para  $\mu$ ,  $\tau$ ,  $\sigma_\epsilon^2$ ,  $\sigma_\tau^2$  y  $\alpha$ .
- (VIII) Se define la función de verosimilitud según los valores iniciales
- (IX) Optimizar la función de verosimilitud: Método cuasi-Newton: L-BFGS-S y como método alternativo Algoritmo genético de clasificación no dominado (NSGA-II).
- (X) Utilizar el método de bootstrap para repetir el proceso de maximización,  $B = 5000$ .
- (XI) Construir los intervalos al 95% de confianza.
- (XII) Calcular la función según cada lote experimental.
- (XIII) Repetir según el diseño experimental definido por elemento.

## 7. Análisis de resultados experimentales:

Para poder conocer si las mediciones de los lotes eran aptas para hacer parte del proceso de evaluación de homogeneidad se verificaron los siguientes aspectos relacionados con precisión, linealidad y tendencia:

- El grupo de datos comparados con el CV más pequeño, donde  $CV$  es el Coeficiente de variación  $CV = \frac{S}{\bar{X}}$ .
- Se verificó que se cumpliera la condición  $\frac{CV}{\sqrt{n}} < 2\%$  <sup>6</sup>. El valor del 2% se define como límite en esta condición, teniendo en cuenta lo que mencionado por Ahumada-Forigua et al. (2019), la incertidumbre objetiva o máxima esperada de los elementos mayores <sup>7</sup> en materiales de referencia en agua es cercana al 1% y la de los elementos menores <sup>8</sup> es cercana al 2%.
- Se evaluó si presentaban tendencias entre mediciones de la misma botella y del mismo lote para cada elemento.
- Se realizaron análisis de regresión lineal simple verificando que los estándares internos representarán adecuadamente las mediciones no corregidas.

Según los anteriores aspectos descritos, se seleccionó el mejor estándar interno para poder realizar el análisis de resultados del modelo propuesto y sus comparaciones.

Se resalta que para la comparación del modelo alternativo propuesto, se definieron los siguientes pasos según los métodos convencionales considerados:

- Se realizó un análisis convencional a través de ANOVA de una vía
- Se realizó un análisis a través del método Der-Simonian-Laird.
- Se realizó un análisis con el modelo propuesto, los valores obtenidos fueron reparametrizados según el valor esperado de la skew-normal y su varianza, teniendo en cuenta el valor de  $\alpha$  obtenido.
- Se compararon por medio de métodos experimentales y la verificación de la sobreestimación o subestimación de la incertidumbre de medición.

## 5.0.2. Estudio de Simulación

Para analizar el desempeño del algoritmo propuesto y evaluar su comportamiento en condiciones preestablecidas, se realizaron 5000 simulaciones, el propósito fue validar si el algoritmo puede estimar los valores verdaderos de los parámetros asociados a la función planteada.

En este caso se definen los valores verdaderos como  $\mu = 0$ ,  $s_7^2 = 1.9$ ,  $s_e^2 = 2.1$ ,  $\alpha = -1.5$ . Al realizar la optimización y el Bootstrap 5000 veces para la construcción de intervalos de confianza al 95%, se

<sup>6</sup>Esta estructura es similar a cálculo de la incertidumbre típica experimental, pero en este caso se cuantifica en términos relativos con respecto al valor promedio

<sup>7</sup>Elementos mayores (Na, Mg, Ca, K)

<sup>8</sup>Elementos menores (Pb, Cd, As, Co, Cu, entre otros)

encontraron los resultados que se pueden visualizar en la tabla 5-4 y en los gráficos para  $\mu$  en 5-5,  $s_\tau^2$  en 5-6,  $s_e^2$  en 5-7, finalmente para  $\alpha$  en 5-8.

**Tabla 5-4.:** *Estudio de Simulación*

Parámetro	Verdaderos	óptimos	diferencia	Int. Inf. opt.	Int. sup. opt.
$\mu$	0.0	0.1802	0.1802	-0.7044	1.0757
$s_\tau^2$	1.9	1.9217	0.0217	1.8646	2.6758
$s_e^2$	2.1	2.1016	0.0016	2.0391	2.8375
$\alpha$	-1.5	-1.8254	-0.3254	-2.7378	-0.9173

Al evaluar los resultados, se encontró que si bien se presentan algunas diferencias en cuanto a las estimaciones y los valores verdaderos, sobre todo para los casos de  $\mu$  y  $\alpha$  (los cuales son parámetros que están altamente relacionados en el desplazamiento y la centralidad de la distribución, esto indica que el parámetro de forma afecta directamente el parámetro de localización). Se resalta que a pesar de las diferencias, los intervalos al 95 % confianza contienen los valores verdaderos definidos para los 4 casos.

Adicionalmente, se realizó un análisis de la probabilidad de cobertura del intervalo de confianza para ocho escenarios planteados, los cuales se detallan en la tabla 5-5. Este análisis implica la variación de los valores de  $\mu$ ,  $s_\tau^2$ ,  $s_e^2$  y  $\alpha$ , y se llevó a cabo mediante la ejecución de 100 réplicas del modelo para cada escenario. De acuerdo con los resultados, se observó que en más del 95 % de las réplicas de la simulación (5-6), los valores verdaderos propuestos para  $\mu$ ,  $s_\tau^2$ ,  $s_e^2$  y  $\alpha$  estaban incluidos en los intervalos; cabe resaltar que los porcentajes definidos en la tabla 5-6, son valores promedios de todas las simulaciones realizadas. Este ejercicio reveló una cobertura aceptable, demostrando la idoneidad de la simulación para los objetivos del estudio y su aplicabilidad en el diseño experimental.

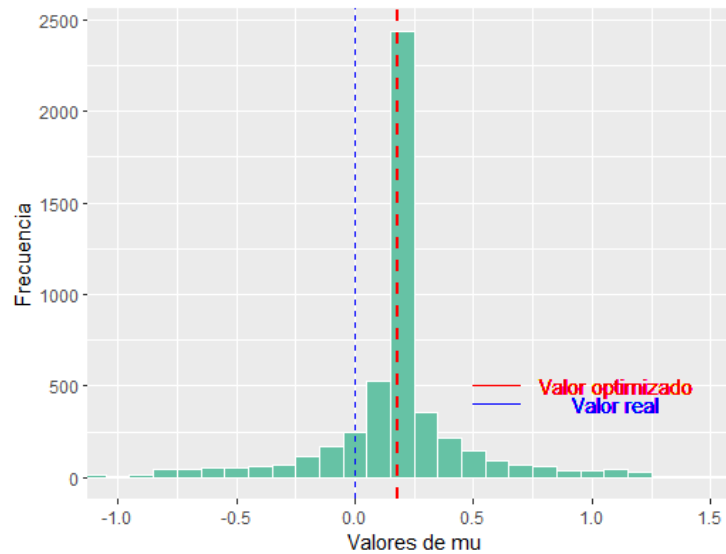
**Tabla 5-5.:** *Escenarios para la evaluación de la probabilidad de cobertura*

No.	$\mu$	$s_\tau^2$	$s_e^2$	$\alpha$
1	0.0	1.9	2.1	-1.5
2	0.0	1.9	2.1	-2.5
3	0.0	1.9	2.1	0.6
4	0.0	1.9	2.1	3.0
5	2	0.8	0.6	1.2
6	2	0.8	0.6	-1.2
7	-9.8	2.2	1.2	4
8	-9.8	2.2	1.2	-4

**Tabla 5-6.:** Probabilidad de Cobertura del intervalo de confianza

$\mu \cdot$	$s_{\tau}^2$	$s_e^2$	$\alpha$
96 %	95 %	99 %	97 %

**Figura 5-5.:** Simulación para valores de  $\mu$

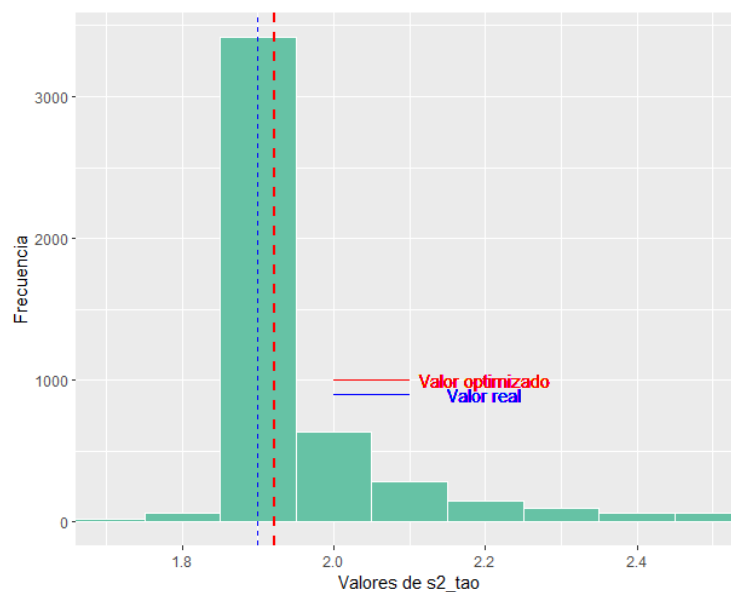


**Nota:** Gráfico de elaboración propia

### 5.0.3. Análisis de información

Toda la información fue analizada en R Core Team (2023), según versión vigente. Se utilizaron los siguientes paquetes:

- **pwr:** Se usó para el cálculo de tamaño de muestra
- **dplyr:** Se usó para establecer las lógicas de organización de datos.
- **foreach:** Se usó para acelerar el método de repetición, bootstrap y ejecución paralela.
- **iterators:** Se usó para poder realizar iteraciones entre operaciones de vectores.
- **parallel:** Se usó para establecer la paralelización eficiente en métodos de núcleo para acelerar la ejecución de funciones.
- **doParallel:** Se usó para establecer la paralelización eficiente en métodos de núcleo en cuanto a la integración de paquetes.
- **mvtnorm:** Se usó para distribución normal multivariada.
- **purrr:** Se usó para aplicar la función creada para la salida de resultados todos los elementos al tiempo.
- **metafor:** Se usó para aplicar el dersimonian laird.

**Figura 5-6.:** *Simulación para valores de  $s_{\tau}^2$* 

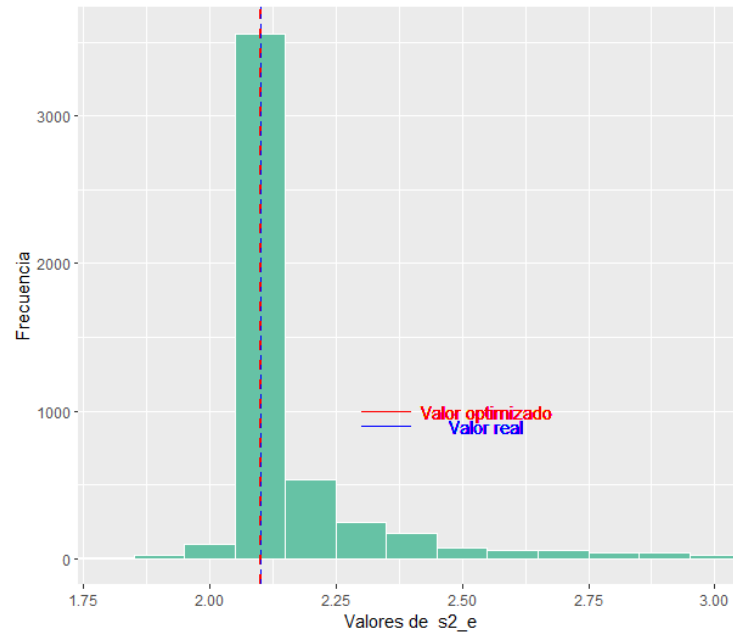
**Nota:** Gráfico de elaboración propia

- **nsga2R:** Se usó para establecer aplicar el algoritmo genético.
- **mco:** Se usó para utilizar los algoritmos de optimización.

#### 5.0.4. Alcance de la investigación

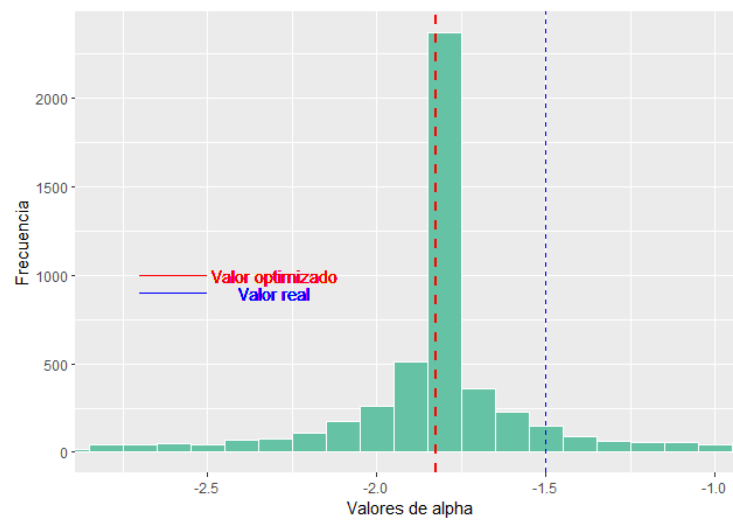
Este estudio tuvo como fin proporcionar una nueva alternativa para la evaluación de homogeneidad en los materiales de referencia que considere los efectos de asimetría, para el cual se evaluará a distintos niveles de heterogeneidad del material, específicamente para elementos del material de referencia en agua.

Figura 5-7.: Simulación para valores de  $s_e^2$



Nota: Gráfico de elaboración propia

Figura 5-8.: Simulación para valores de  $\alpha$



Nota: Gráfico de elaboración propia

## 6. Resultados

### 6.1. Análisis Exploratorio

Una vez se ejecutó el experimento, se encontró que las masas de las soluciones para el caso del lote 2, lote 3 y lote 4, tuvieron una leve variación respecto a la masa teórica o esperada; lo cual se refleja en una pequeña variación en la incertidumbre final obtenida para cada lote, como se puede observar en las tablas **6-1**, **6-2** y **6-3**.

Por otro lado, para este análisis exploratorio inicialmente se seleccionó uno de los isótopos para representar cada elemento químico **6-1**. Para esto se empleó una estrategia de selección que consideraba la precisión del método de medición (recomendación Guía 35 (2017)), también experiencias previas en evaluaciones de homogeneidad y la probabilidad de tener interferencias durante la medición de cada isótopo, en concordancia con lo reportado en literatura para ICPMS May and Wiedmeyer (1998).

Tabla 6-1.: Masas lotes 2 (Masa Empírica)

Botella	Masa teórica (g)	Masa Estándar Interno (g)	Masa Empírica (g)
1	19.910	1.0025	19.9109
2	20.080	1.0012	20.0804
3	19.960	1.0027	19.9603
4	19.860	1.0034	19.8608
5	20.080	1.0055	20.0799
6	19.880	1.0036	19.8802
7	20.090	1.0042	20.0905
8	20.020	1.0038	20.0205
9	20.120	1.0039	20.1205
10	19.890	1.0014	19.8903
$u_{objetivo}$	0.50 %	$u_{real(gravimetria)}$	0.501 %

Tabla 6-2.: Masas lotes 3 (Masa Empírica)

Botella	Masa teórica (g)	Masa Estándar Interno (g)	Masa Empírica (g)
1	20.18	1.0057	20.1809
2	20.24	1.0048	20.2404
3	20.05	1.0048	20.0520
4	20.16	1.0052	20.1600
5	19.85	1.0059	19.8500
6	20.22	1.0027	20.2289
7	19.82	1.0032	19.8200
8	19.84	1.004	19.8422
9	20.22	1.0037	20.2235
10	20.12	1.045	20.1200
$u_{objetivo}$	0.87 %	$u_{real(gravimetria)}$	0.853 %

Tabla 6-3.: Masas lotes 4 (Masa Empírica)

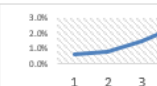
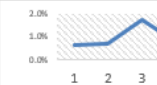
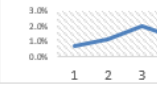
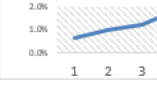
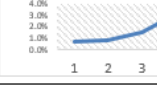

Botella	Masa teórica (g)	Masa Estándar Interno (g)	Masa Empírica (g)
1	20.43	1.0039	20.4326
2	20.05	1.0075	20.0514
3	20.3	1.0017	20.3073
4	19.92	1.0026	19.9272
5	19.63	1.0034	19.6319
6	19.69	1.0049	19.6911
7	20.29	1.0036	20.2944
8	19.61	1.0029	19.6107
9	19.96	1.0049	19.9617
10	20.3	1.0048	20.3028
$u_{objetivo}$	1.5 %	$u_{real(gravimetria)}$	1.533 %

Las figuras 6-1 y 6-2 presentan los respectivos coeficientes de variación de las mediciones sin realizar la corrección al estándar interno, es decir, las mediciones crudas. Considerando el bajo nivel de concentración para los elementos en estudio, se esperaba que estas variaciones pudieran ser de hasta el 10% Horwitz and Albert (2006); sin embargo, se observa este coeficiente de variación se encuentra cercano al 2% para la mayoría de los elementos, con excepción de algunos elementos; lo anterior evidencia el grado de control que se tuvo durante el proceso de medición.

Figura 6-1.: Listado de Isótopos No Seleccionados

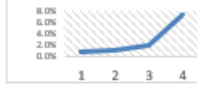



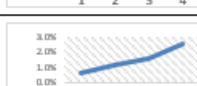
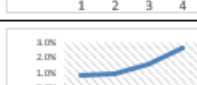
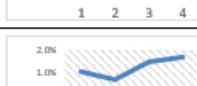



Isotopo	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	Decisión	Gráfico
<sup>26</sup> Mg	0.9%	1.3%	1.7%	9.7%	No Seleccionado	
<sup>43</sup> Ca	0.6%	0.9%	1.4%	1.5%	No Seleccionado	
<sup>54</sup> Fe	3.4%	2.8%	3.3%	3.8%	No Seleccionado	
<sup>57</sup> Fe	2.8%	1.8%	2.9%	3.9%	No Seleccionado	
<sup>63</sup> Cu	0.8%	0.7%	1.7%	2.3%	No Seleccionado	
<sup>65</sup> Cu	0.9%	0.9%	1.8%	2.4%	No Seleccionado	
<sup>64</sup> Zn	0.6%	1.1%	1.8%	3.1%	No Seleccionado	

6-2.1

Isotopo	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	Decisión	Gráfico
<sup>60</sup> Ni	0.6%	0.8%	1.5%	2.5%	No Seleccionado	
<sup>52</sup> Cr	0.6%	0.7%	1.7%	0.7%	No Seleccionado	
<sup>205</sup> Tl	0.7%	1.1%	2.0%	1.2%	No Seleccionado	
<sup>207</sup> Pb	0.6%	1.0%	1.2%	1.8%	No Seleccionado	
<sup>111</sup> Cd	0.7%	0.8%	1.5%	3.1%	No Seleccionado	
<sup>114</sup> Cd	0.9%	0.9%	1.7%	2.5%	No Seleccionado	

6-2.2

Figura 6-2.: Listado de Isótopos Seleccionados

Isotopo	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	Decisión	Gráfico
<sup>25</sup> Mg	0.8%	1.0%	2.0%	7.1%	Seleccionado	
<sup>44</sup> Ca	0.8%	0.7%	1.8%	1.9%	Seleccionado	
<sup>55</sup> Mn	1.7%	2.7%	1.9%	2.1%	Seleccionado	
<sup>23</sup> Na	0.9%	1.2%	1.7%	6.4%	Seleccionado	
<sup>66</sup> Zn	0.6%	1.2%	1.6%	2.5%	Seleccionado	
<sup>62</sup> Ni	0.8%	0.9%	1.5%	2.6%	Seleccionado	
<sup>53</sup> Cr	1.0%	0.7%	1.5%	1.7%	Seleccionado	
<sup>59</sup> Co	0.8%	1.1%	1.5%	1.3%	Seleccionado	
<sup>203</sup> Tl	0.9%	0.7%	1.4%	1.9%	Seleccionado	
<sup>208</sup> Pb	1.0%	1.1%	1.7%	1.2%	Seleccionado	

En la tabla 6-1 de isótopos no seleccionados, se observa algunos elementos como el <sup>26</sup>Mg para el lote 4 en donde se presentó un coeficiente de variación cercano al 10 %, lo cual sugiere que aparentemente hubo algún problema durante la medición, considerando que es un comportamiento ajeno a la tendencia general, sumado a que de acuerdo a reportes previos se encontraba fuera de especificaciones Ahumada-Forigua et al. (2019). De igual manera, se puede observar que para este caso, se encuentra una tendencia anómala en el crecimiento de su variabilidad para los cuatro (4) lotes medidos. Lo anterior implica que es posible que este isótopo no sea apto para ser evaluado con el modelo propuesto.

En el caso del elemento Hierro (Fe) y sus respectivos isótopos <sup>54</sup>Fe y <sup>57</sup>Fe, se evidencia un comportamiento inusual en cuanto al decrecimiento de variación en el lote 2 y adicionalmente, el lote 1 y el lote 3 presentan similitudes en variabilidad que no están acordes al diseño planteado de una heterogeneidad controlada y creciente entre los lotes producidos; esto conlleva a que el elemento

Hierro (Fe) no hiciera parte de este estudio, de igual forma para los isótopos  $^{52}\text{Cr}$  y  $^{205}\text{Tl}$ . Por su parte, para los isótopos  $^{111}\text{Cd}$  y  $^{114}\text{Cd}$  también tuvieron que ser descartado, pues no se fue posible detectar la variabilidad entre los lotes 1 y 2, lo cual puede ser atribuido a que a este nivel de concentración la sensibilidad del instrumento es muy baja para estos isótopos y no puede distinguir las bajas variaciones que se tienen entre los lotes Newman et al. (2009).

Para los elementos que se presentan en la **6-2**, no evidenciaron comportamientos volátiles y tendencias inesperadas, las cuales son características de posibles fallas en la medición o presencia de interferencias que pudieran interferir durante el desarrollo del presente trabajo. Se pueden observar en la figura **6-2** que todos presentan una tendencia creciente en el coeficiente de variación, de acuerdo a lo esperado según el diseño planteado ( $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{62}\text{Ni}$ ). Con excepción de  $^{55}\text{Mn}$ , el cual se conservó en el presente estudio dado la importancia de este elemento en la calidad del agua Harford et al. (2015). Los isótopos ( $^{44}\text{Ca}$ ,  $^{53}\text{Cr}$  y  $^{59}\text{Co}$ ) pueden considerarse estables y relevantes para respectivo elemento, así que se continuó con su selección a pesar de posibles comportamientos no esperados.

Por otro lado, para propósitos de evaluar el modelo a proponer en este trabajo de grado, se consideró relevante incluir elementos como el Sodio ( $^{23}\text{Na}$ ) y Magnesio ( $^{25}\text{Mg}$ ) que permitan considerar casos en el que el coeficiente de variación es alto. También incluir casos de incrementos inesperados entre las variaciones de los lotes, como es el caso de  $^{203}\text{Tl}$  y  $^{208}\text{Pb}$ .

Para los siguientes análisis, de los isótopos aptos para el estudio se seleccionará una representación, que se clasificará en tres grupos de acuerdo con lo mencionado **5-1**:

- **Elementos de precisión baja:** están conformados por Calcio ( $^{44}\text{Ca}$ ), Sodio ( $^{23}\text{Na}$ ), Níquel ( $^{62}\text{Ni}$ ); Para propósitos de demostrar la funcionalidad del modelo alternativo se seleccionará el elemento Calcio ( $^{44}\text{Ca}$ ).
- **Elementos de precisión intermedia:** están conformados por Cromo ( $^{53}\text{Cr}$ ), Cobalto ( $^{59}\text{Co}$ ), Zinc ( $^{66}\text{Zn}$ ) y Manganeso ( $^{55}\text{Mn}$ ); Para propósitos de demostrar la funcionalidad del modelo alternativo se seleccionará el elemento Zinc ( $^{66}\text{Zn}$ ).
- **Elementos de precisión alta:** están conformados por Magnesio ( $^{25}\text{Mg}$ ), Talio ( $^{203}\text{Tl}$ ), Plomo ( $^{298}\text{Pb}$ ); Para propósitos de demostrar la funcionalidad del modelo alternativo se seleccionará el elemento Talio ( $^{203}\text{Tl}$ ).

**Nota:** Los resultados de los elementos adicionales se encontrarán en el Anexo C (**Anexo: Gráficos y Tablas adicionales**).

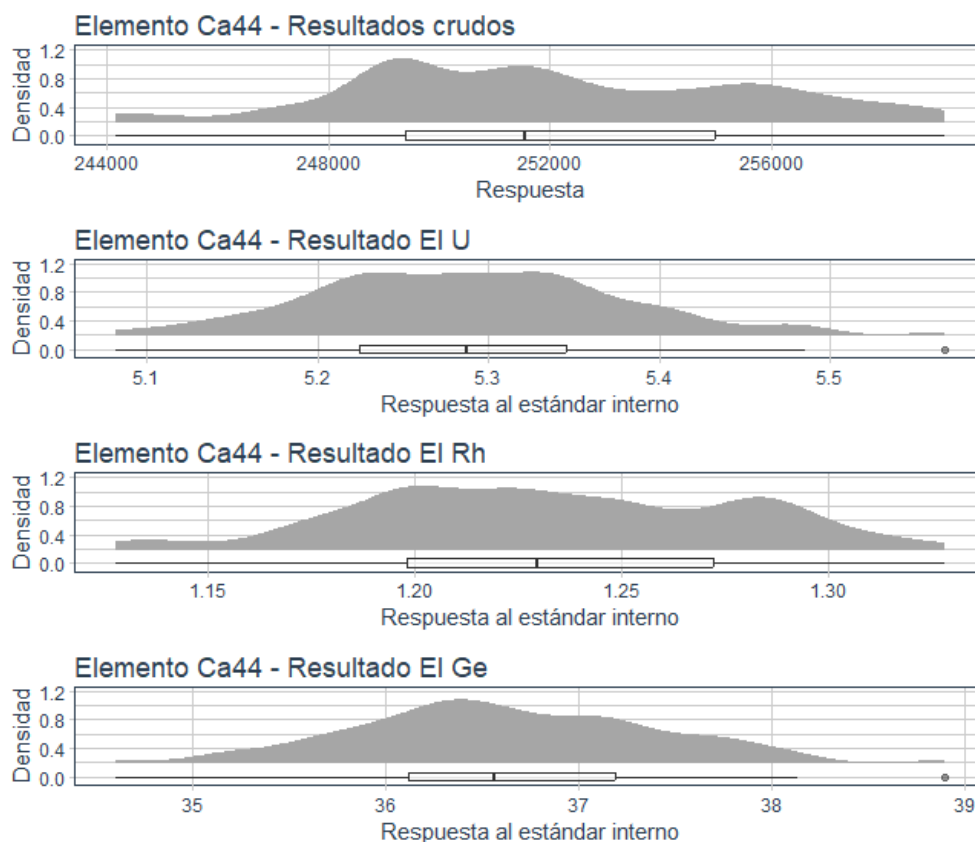
Como se mencionó en la sección experimental, se emplearon tres estándares internos (Uranio (U), Rodio (Rh) y Germanio (Ge)), por lo cual es necesario determinar cuál de ellos es idóneo para realizar las respectivas correcciones. En este sentido, mediante las mediciones realizadas a la muestra control, la cual es independiente de los lotes en estudio, se evaluaron varias características de las correcciones realizadas por cada uno de los estándares interno. Idealmente, el estándar interno debe corregir las variaciones propias del instrumento y no debe alterar el comportamiento de los resultados crudos, es decir, la variabilidad que se tenga para los diferentes elementos se debe mantener;

asimismo se espera que la incertidumbre típica de la medición  $\frac{CV}{\sqrt{n}}$  se encuentre por debajo del 2% para considerarlo como una medición adecuada.

La figura 6-3 presenta los resultados obtenidos al aplicar la corrección mediante los diferentes estándares internos para  $^{44}\text{Ca}$ . En esta figura, se puede observar un alta variabilidad en los cuatro casos y no se aprecia un comportamiento normal en ninguna de las distribuciones. A pesar de que se tienen escalas diferentes, se puede observar que los resultados crudos se concentra hacia el lado izquierdo y la cola de la distribución tiende al lado derecho, lo cual puede evidenciar que la distribución tiene una asimetría positiva, el único estándar interno que tiene un comportamiento similar es el Uranio.

### 6.1.1. Selección de estándar interno para elementos de precisión baja

Figura 6-3.: Efecto de la corrección del estándar Interno sobre la respuesta de  $^{44}\text{Ca}$



**Tabla 6-4.:** *Precisión de  $^{44}\text{Ca}$  empleando los diferentes estándares internos*

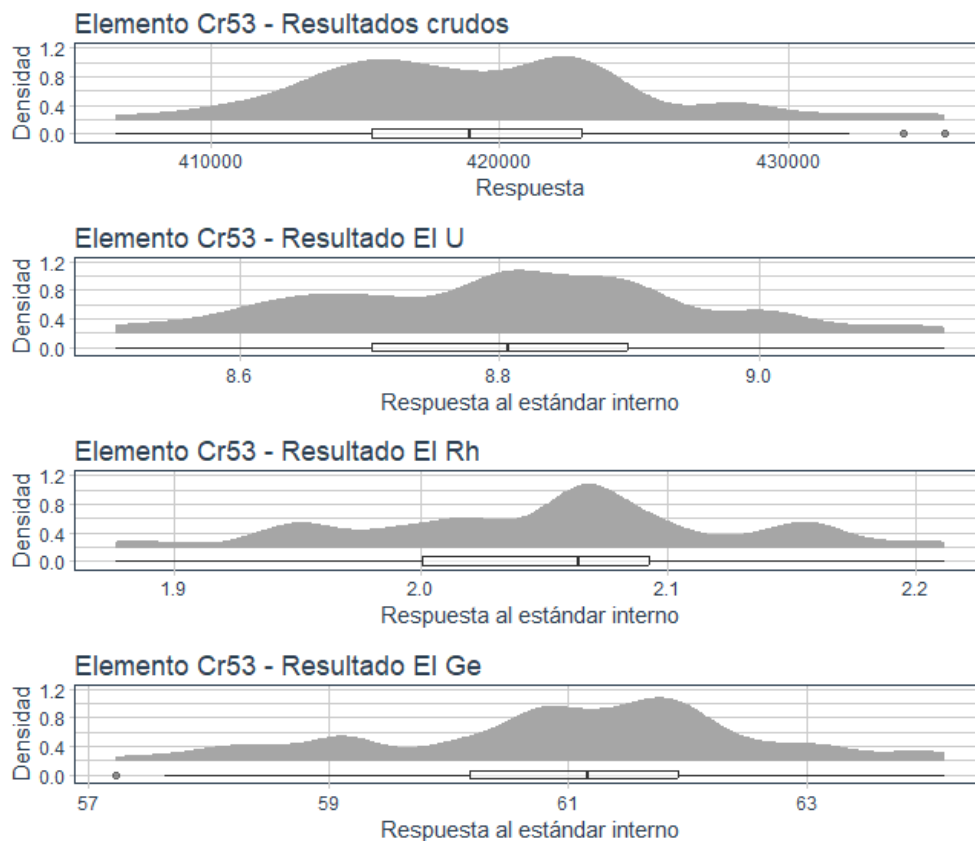
Control	CV result.	CV U	CV Rh	CV Ge
C1	1.35	1.47	3.07	0.93
C2	0.88	0.93	3.18	1.81
C3	1.29	1.37	2.82	2.02
C4	0.86	1.26	4.78	1.02
C5	1.47	2.14	2.91	1.86
C6	1.28	1.6	4.21	1.8
C7	1.79	1.68	2.63	2.11
C8	0.96	1.34	4.61	1.59
C9	1.2	1.27	3.1	2.54

La Tabla **6-4** muestra que todos los isótopos presentan coeficientes de variación se encuentran por debajo 5%, así como incertidumbre típica apta. De igual forma, se confirma que los coeficientes de variación del estándar interno Uranio, en la mayoría de los casos, es el que tiene menor variabilidad y tiene un comportamiento similar con los calculados con los datos crudos. Teniendo en cuenta lo anterior, se seleccionó Uranio (U) para realizar la corrección de los datos crudos para  $^{44}\text{Ca}$ .

Para el caso  $^{62}\text{Ni}$  y  $^{23}\text{Na}$  se encontró un comportamiento similar, con lo cual puede observarse en el Anexo C (**Anexo: Gráficos y Tablas adicionales**, por lo cual se seleccionó la corrección con Uranio (U).

### 6.1.2. Selección de estándar interno para elementos de precisión Intermedia

Para los elementos de precisión intermedia, se empleó la misma estrategia y sus resultados se muestran a continuación.

**Figura 6-4.:** Efecto de la corrección del estándar interno sobre la respuesta de  $^{53}\text{Cr}$ **Tabla 6-5.:** Precisión de  $^{53}\text{Cr}$  empleando los diferentes estándares internos

Control	CV result.	CV U	CV Rh	CV Ge
C1	0.82	1.21	2.79	1.67
C2	1.27	1.82	3.77	2.26
C3	0.73	0.95	2.84	1.8
C4	1.01	1.39	4.99	1.24
C5	1.55	1.13	2.12	3.01
C6	1.09	1.15	4.83	1.33
C7	0.94	1.16	1.09	2.65
C8	0.78	0.53	4.56	0.73
C9	1.04	0.93	3.49	2.98

En el gráfico 6-4 para Cromo ( $^{53}\text{Cr}$ ), se observa un comportamiento asimétrico para los cuatro casos y la presencia de puntos atípicos para el caso de los datos crudos, en los gráficos se observa varios picos, lo que evidencia la heterogeneidad entre los controles. Si bien se tienen escalas diferentes, se puede observar que los resultados crudos tiene su concentración hacia el lado izquierdo;

En este caso los tres estándares internos tienen un comportamiento similar a los resultados crudos.

En la tabla **6-5** se puede observar que todas las mediciones son aptas de acuerdo con la incertidumbre típica. Se resalta también que los coeficientes de variación de los lotes C4, C6 y C8 de Rodio (Rh) son los valores más altos y cercanos al 5%.

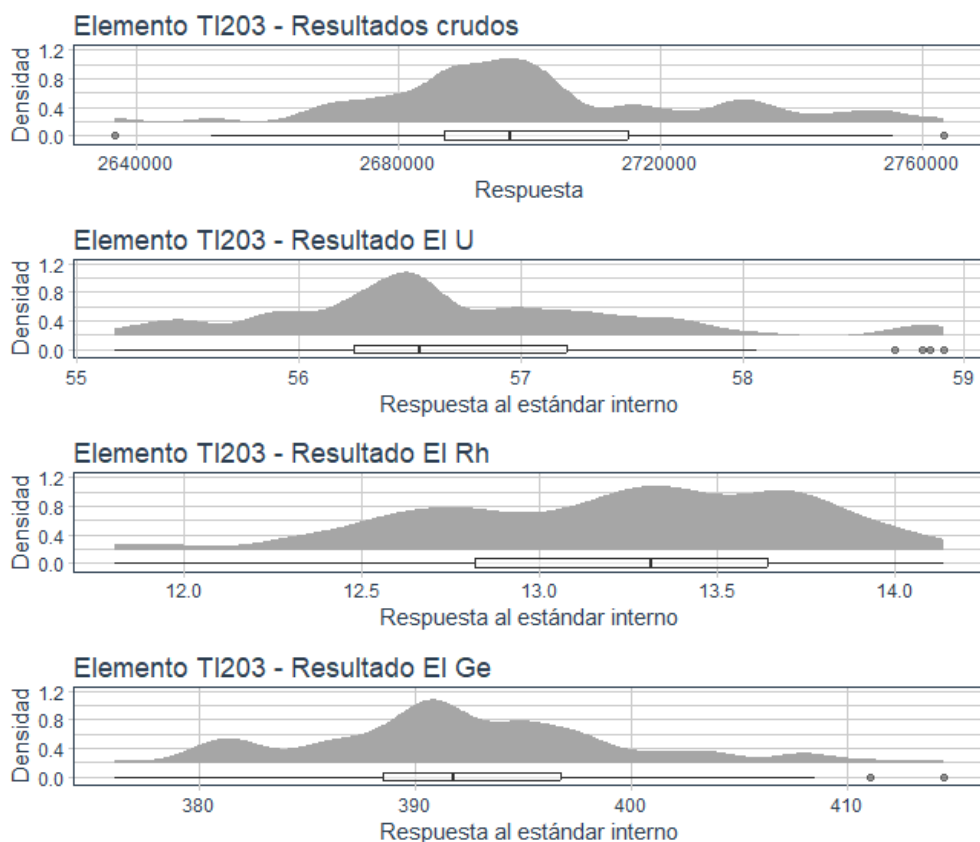
Se puede decir que la precisión de los lotes corregidos con el estándar Uranio es mayor con respecto a los demás y es similar a la encontrada en los resultados crudos. Teniendo en cuenta esta situación, se empleó como estándar interno Uranio (U) para realizar la corrección de los datos crudos de  $^{53}\text{Cr}$ .

Para el caso de los elementos Cobalto ( $^{59}\text{Co}$ ) y Zinc ( $^{66}\text{Zn}$ ), Manganeso ( $^{55}\text{Mn}$ ) su comportamiento puede observarse en el Anexo C (**Anexo: Gráficos y Tablas adicionales**, para estos elementos se realizó la corrección con el estándar interno Uranio (U).

### 6.1.3. Selección de estándar interno para elementos de precisión alta

Para esta sección, se incluirán los descriptivos de selección del estándar interno para los elementos agrupados en alta precisión:

**Figura 6-5.:** Efecto de la corrección del estándar interno sobre la respuesta de  $^{203}\text{Tl}$



**Tabla 6-6.:** *Precisión  $^{203}\text{Tl}$  empleando los diferentes estándares internos*

Control	CV result.	CV U	CV Rh	CV Ge
C1	0.37	0.71	2.6	1.17
C2	0.72	1.33	3.79	2.14
C3	0.64	0.85	2.62	1.54
C4	0.51	1.28	4.22	1.32
C5	0.55	1.13	2.95	1.77
C6	0.54	0.6	4.54	1.68
C7	0.41	0.52	1.39	2.05
C8	0.84	1.23	4.69	1.4
C9	0.26	0.46	3.8	2.31

En el gráfico **6-5** para Talio ( $^{203}\text{Tl}$ ), se observa una concentración hacia el lado izquierdo de las distribuciones de los datos crudos; los gráficos de la corrección con respecto a Uranio (U) y Germanio evidencia puntos atípicos en los tres casos. Por su parte Rodio (Rh) tiene mucha variabilidad alrededor de su rango de valores de 12.0 a 14.0 y un comportamiento desplazado hacia el lado derecho.

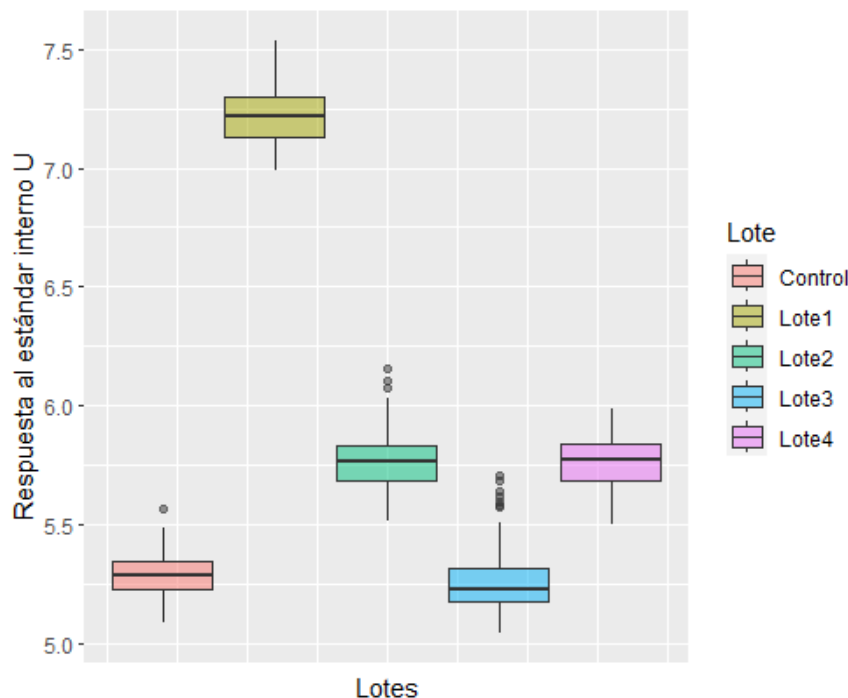
En la tabla **6-6** se evidencia que los coeficientes de variación de los resultados crudos están por debajo de 1 %, lo cual es de esperar considerando que estos son los elementos que tradicionalmente presentan una excelente precisión. Por otro lado, se puede observar en esta tabla que al aplicar la corrección con Rodio o Germanio la variación aumenta considerablemente, por ejemplo en algunos casos como es el control 9 pasa de 0.26 % a 2.31 %, lo cual se traduce en un mayor ruido para el experimento. al igual que en los casos anteriores, se evidencia que el estándar interno que ofrece mejores prestaciones corresponde al Uranio, con el cual se obtienen % CV entre el 1 % y el 1.4 %.

Finalmente, se puede ratificar que la precisión de los lotes corregidos con el estándar Uranio es mejor con respecto a los demás y que, por tanto, se seleccionó el estándar interno Uranio (U) para realizar la corrección de los datos crudos de  $^{203}\text{Tl}$ .

Para el caso del Magnesio ( $^{25}\text{Mg}$ ) y Plomo ( $^{208}\text{Pb}$ ) su comportamiento puede observarse en el Anexo C (**Anexo: Gráficos y Tablas adicionales**, para estos elementos también se seleccionó la Uranio (U) como estándar interno.

#### **6.1.4. Efecto de la corrección por estándar interno: Elementos de precisión baja**

Una vez seleccionado el estándar interno, se procedió a realizar nuevamente un análisis general de los resultados corregidos por la respuesta del estándar interno para los diferentes lotes evaluados. En la siguiente figura **6-6** y tabla **6-7** se presentan los resultados para el  $^{44}\text{Ca}$ , el cual es uno de los elementos de precisión baja.

Figura 6-6.: *Boxplot para  $^{44}\text{Ca}$* Tabla 6-7.: *Estadísticas Descriptivas  $^{44}\text{Ca}$* 

Lote	Media	Mediana	CV	Asimetría	Mínimo	Máximo
<b>Control</b>	5.29	5.29	1.76	0.33	5.08	5.57
<b>Lote 1</b>	7.23	7.22	1.66	0.43	6.99	7.53
<b>Lote 2</b>	5.77	5.76	2.36	0.40	5.51	6.15
<b>Lote 3</b>	5.26	5.23	2.77	1.25	5.04	5.70
<b>Lote 4</b>	5.76	5.77	1.95	-0.05	5.50	5.98

En el gráfico 6-6 para el caso de  $^{44}\text{Ca}$  se pueden observar algunas diferencias entre el comportamiento de los lotes. Por un lado, se aprecia que para el lote 1 se tiene la mayor respuesta, lo que indica que se tiene una concentración más alta de este elemento. En este punto, es importante resaltar que para la preparación de los lotes se controló muy bien la variabilidad y se redujo a la máxima incertidumbre durante su preparación, por lo cual existen diferencias entre estas respuestas; esta situación no afecta el estudio realizado, pues se estiman variaciones dentro de cada lote. De su parte, el lote 3 tiene la menor respuesta, la cual es similar a las obtenidas para los demás lotes. Ninguno de los lotes comparados indican alta variabilidad (todos los coeficientes de variación están por debajo 3%) o tendencias asimétricas (excepto para lote 3 que tiene un coeficiente de asimetría de 1.25 que indica una asimetría positiva). El lote control, lote 2 y lote 3 tiene puntos atípicos que corresponden a valores altos de cada grupo mencionado.

Para el caso de Sodio ( $^{23}\text{Na}$ ) y Níquel ( $^{62}\text{Ni}$ ) su comportamiento puede observarse en el Anexo C (Anexo: Gráficos y Tablas adicionales).

### 6.1.5. Efecto de la corrección por estándar interno: Elementos de precisión Intermedia

A continuación se presentan los resultados del análisis preliminar para los elementos que fueron corregidos por Uranio y se encuentran clasificados como de precisión intermedia:

Figura 6-7.: *Boxplot por lote  $^{53}\text{Cr}$*

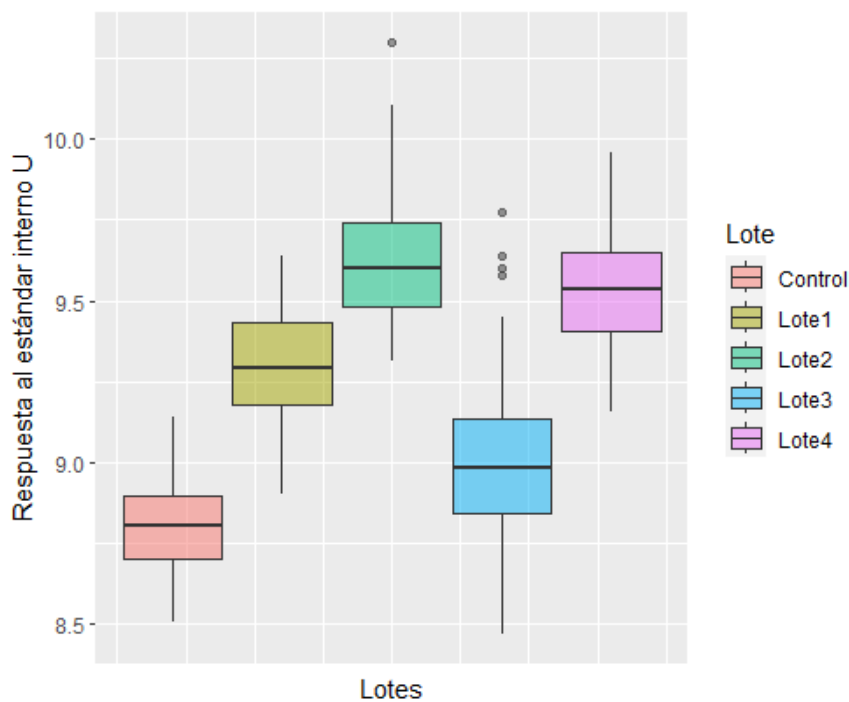


Tabla 6-8.: *Estadísticas Descriptivas para  $^{53}\text{Cr}$*

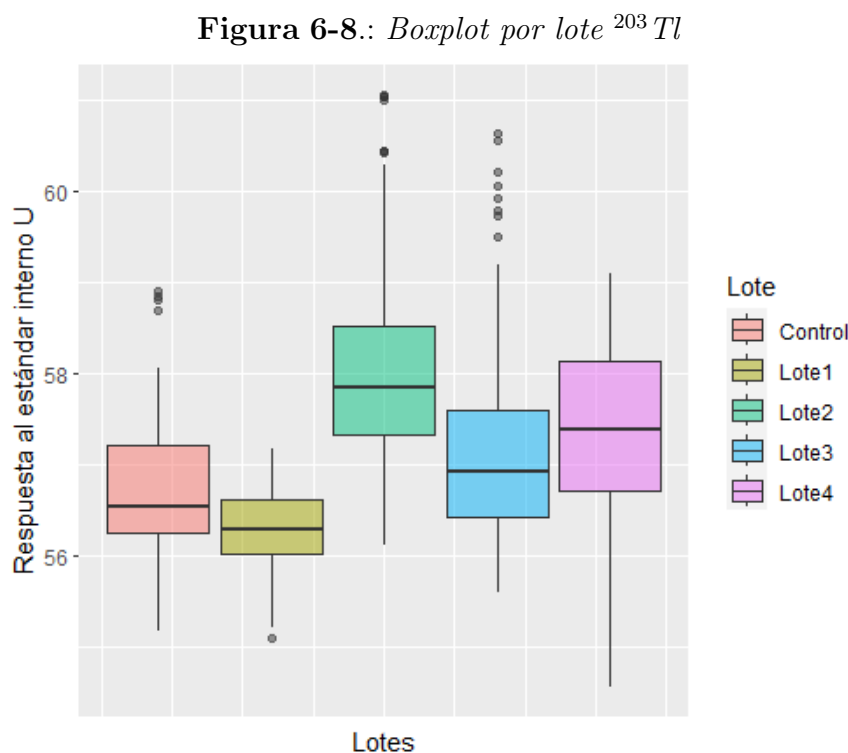
Lote	Media	Mediana	CV	Asimetría	Mínimo	Máximo
<b>Control</b>	8.81	8.81	1.63	0.07	8.51	9.14
<b>Lote 1</b>	9.29	9.29	1.87	-0.14	8.90	9.64
<b>Lote 2</b>	9.63	9.60	2.11	0.85	9.31	10.30
<b>Lote 3</b>	9.01	8.98	2.69	0.81	8.47	9.78
<b>Lote 4</b>	9.54	9.54	1.79	0.12	9.15	9.96

Para Cromo ( $^{53}\text{Cr}$ ) **6-7** se logran visualizar diferencias entre los lotes y una respuesta creciente del lote control, lote 1 y lote 2, se resalta que el lote 2 es el que presenta la respuesta más alta de la producción con un valor medio de 9.63 según la tabla **6-8**. Se puede observar que el valor más alto de variabilidad la tiene el lote 3 y también es el lote que registra más puntos atípicos para valores altos de la distribución.

Para el caso de los elementos Cobalto ( $^{59}\text{Co}$ ), Zinc ( $^{66}\text{Zn}$ ) y Manganeso ( $\text{Mn}55$ ) su comportamiento puede observarse en el Anexo C (**Anexo: Gráficos y Tablas adicionales**).

### 6.1.6. Efecto de la corrección por estándar interno: Elementos de precisión alta

A continuación se presentan los resultados para los elementos que fueron clasificados en precisión alta, luego de realizar la corrección por el estándar interno.



**Tabla 6-9.** *Estadísticas Descriptivas para  $^{203}\text{Tl}$* 

Lote	Media	Mediana	CV	Asimetría	Mínimo	Máximo
<b>Control</b>	56.71	56.55	1.47	0.67	55.17	58.91
<b>Lote 1</b>	56.26	56.30	0.95	-0.42	55.10	57.18
<b>Lote 2</b>	58.13	57.85	1.98	1.03	56.11	61.05
<b>Lote 3</b>	57.24	56.94	2.12	1.24	55.61	60.62
<b>Lote 4</b>	57.38	57.39	1.74	-0.27	54.57	59.10

Para Talio ( $^{203}\text{Tl}$ ) **6-7** se observan diferencias leves entre los lotes. El lote con respuesta más baja es el lote 1 con una respuesta media de 56.26 (ver **6-9**) y es el lote con menor variabilidad ( $CV < 1\%$ ). Los lotes 2,3 y 4 tienen comportamientos similares y valores medios entre el rango 54.57 y 61.05, el lote 3 es el que tiene mayor variabilidad y un coeficiente de asimetría que indica un sesgo positivo, puede deberse a que registra la mayor cantidad de puntos atípicos que son valores superiores a 59.

Para el caso del Magnesio ( $^{25}\text{Mg}$ ) y Plomo ( $^{208}\text{Pb}$ ) su comportamiento puede observarse en el Anexo C (**Anexo: Gráficos y Tablas adicionales**).

### 6.1.7. Análisis de tendencias y Asimetría: Elementos de precisión baja

En la siguiente sección se muestran los resultados de la evaluación de las tendencias, desviaciones y comportamientos asimétricos que pueden indicar la conveniencia del uso o no de metodologías convencionales para la evaluación de diferencias entre las botellas.

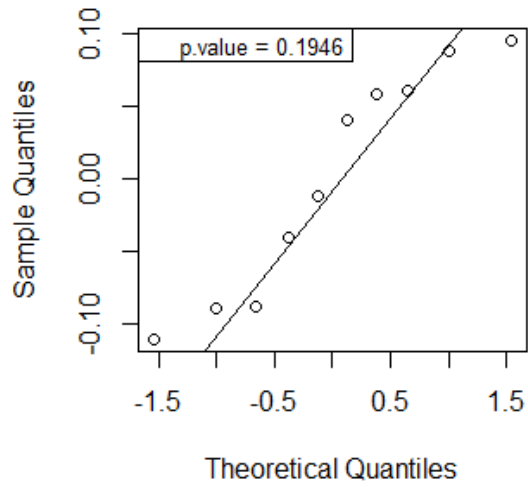
Para el análisis de estos gráficos, se debe tener en cuenta que se grafican las diferencias de los valores medios de las botellas con respecto a la media general del lote, lo cual permite que se tenga una idea aproximada de la asimetría del lote. Se espera que dichas diferencias oscilen alrededor de cero si no existen comportamientos asimétricos. Desplazamientos de estos valores permitirá corroborar la pertinencia del modelo alternativo. Adicionalmente, se evalúa la normalidad de estas diferencias para brindar un soporte adicional para no considerar apto la suposición de normalidad en el factor aleatorio entre botellas.

La prueba seleccionada para la evaluación de normalidad es la Shapiro-Wilk, puesto que tiene mayor potencia para tamaños de muestras pequeños como lo es el caso de este estudio. Se exploró el uso de la prueba Jarque-Bera puesto que su estadístico tiene en cuenta medidas de asimetría y curtosis en su cuantificación, pero según lo demostrado por Zuluaga et al. (2013) esta prueba no es adecuada para tamaños de muestra pequeños; usualmente esta prueba requiere tamaños de muestra mayores o iguales a 150, por lo que para valores bajos de muestra se tiende a aceptar la hipótesis nula de normalidad sin importar el verdadero comportamiento de los datos.

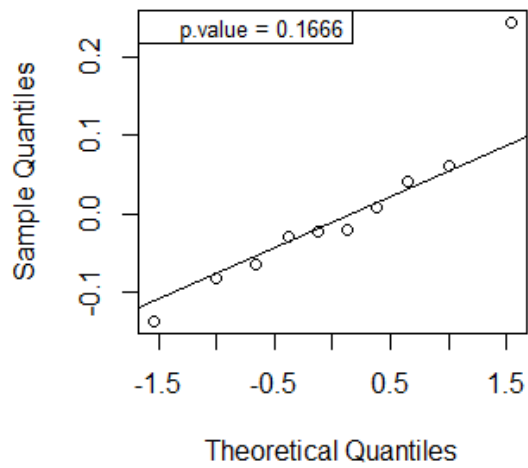
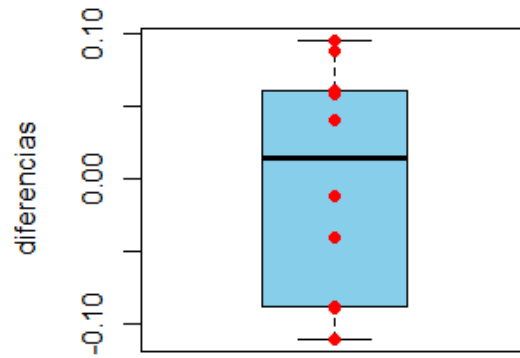
Las figuras **6-9** y **6-10** presentan los resultados obtenidos en análisis de asimetría para  $^4\text{Ca}$ , los boxplots de las diferencias entre los resultados medios y su valor medio. En estos boxplots se puede

observar que se presentan diferencias importantes entre los resultados de las botellas del lote 1 y su valor medio. En general, se puede observar que estas diferencias se encuentran oscilando alrededor de cero y tiene un desplazamiento es hacia valores negativos. Por otro lado, para el lote 2, se puede observar que su desplazamiento es hacia valores positivos y al parecer cuenta un valor atípico que contribuye al desplazamiento de la distribución.

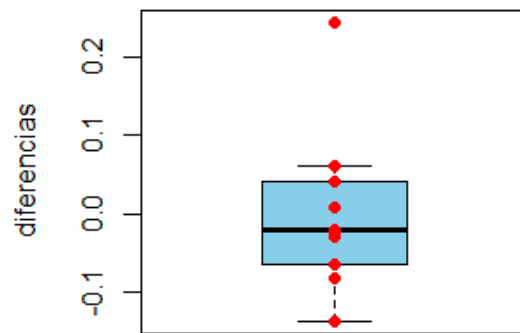
Por otro lado, aunque al realizar la prueba de Shapiro-Wilk sobre las diferencias para cada uno de los lotes que obtuvo que los datos aparentemente provienen de una distribución normal, pues se obtuvieron valores de  $p$  mayores a 0.05 (L1: 0.1946, L2:0.1666 y L4:0.8357), pero al analizar los qqplot se logran visualizar comportamientos anómalos en las colas del gráfico que permiten contemplar otras estrategias de análisis diferentes a las tradicionales para capturar ese comportamiento. Sumado a lo anterior, en el lote 3 (L3:0.016) se evidencia un caso que no es apropiado asumir una distribución normal para el factor aleatorio entre botellas y es factible considerar la contribución de la asimetría en este componente, pues hay un punto atípico que se aleja bastante del comportamiento usual de los datos.

**Figura 6-9.:** Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento  $^{44}\text{Ca}$  para lote 1 y lote 2

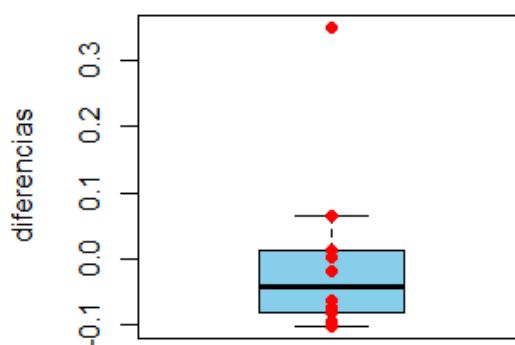
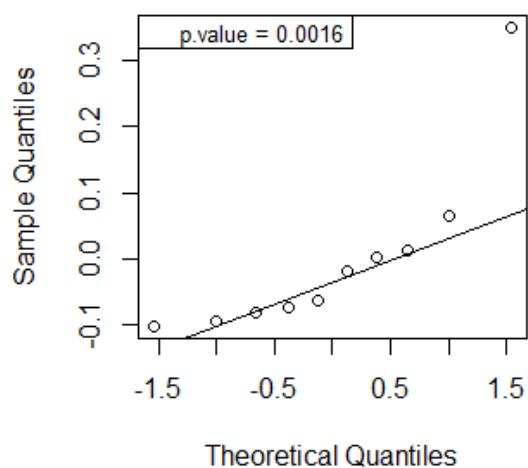
Lote 1



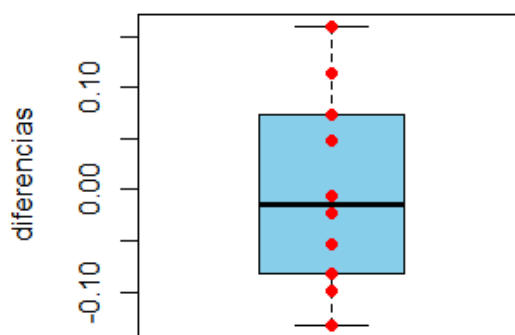
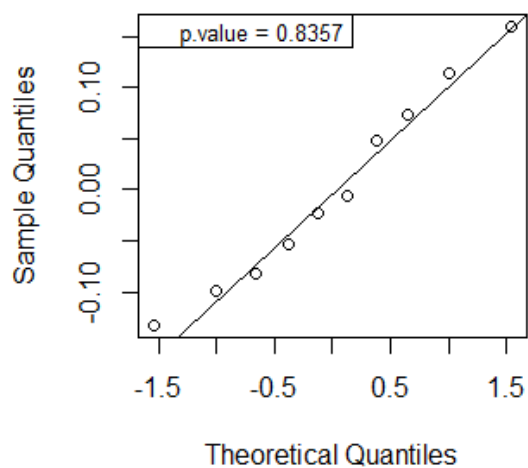
Lote 2



**Figura 6-10.:** *Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento  $^{44}\text{Ca}$  para lote 3 y lote 4*



Lote 3



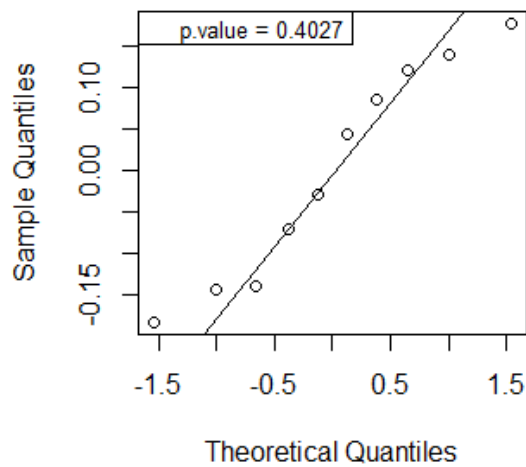
Lote 4

### 6.1.8. Análisis de tendencias y Asimetría: Elementos de precisión intermedia

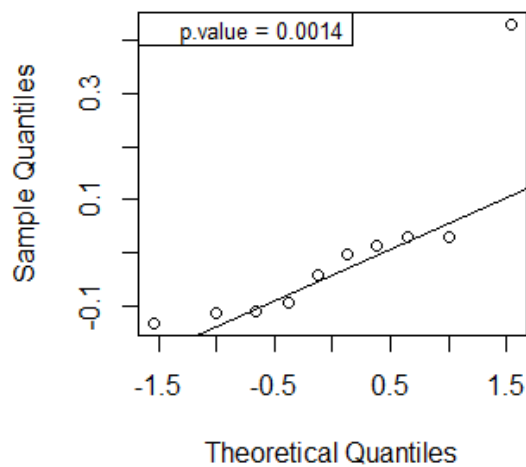
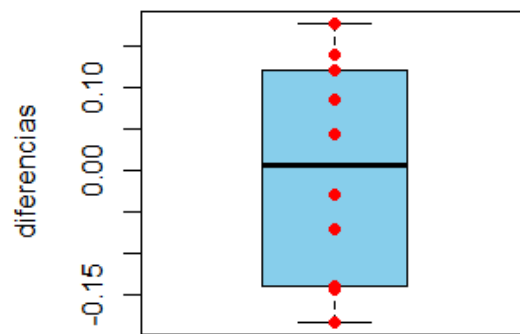
Las figuras 6-11 y 6-12, se presentan los resultados obtenidos para  $^{53}\text{Cr}$ . En estas figuras se puede observar que los valores para los lotes 2 y 3 no oscilan alrededor de cero, tienen comportamientos

inusuales que indican comportamientos asimétricos negativos.

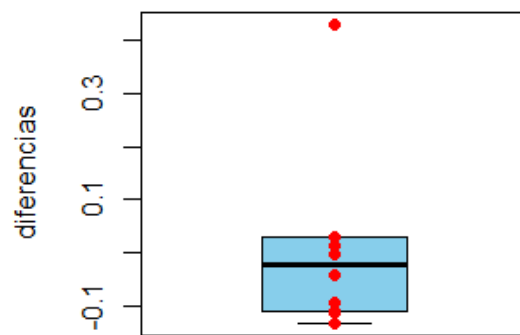
Figura 6-11.: Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento  $^{53}\text{Cr}$  para lote 1 y lote 2



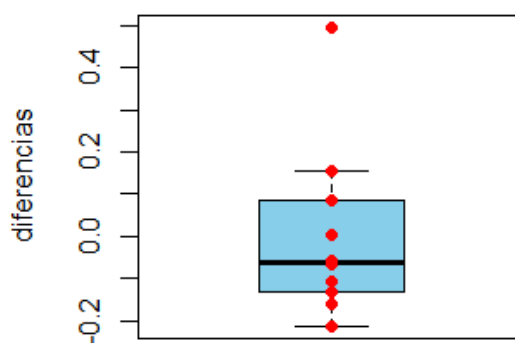
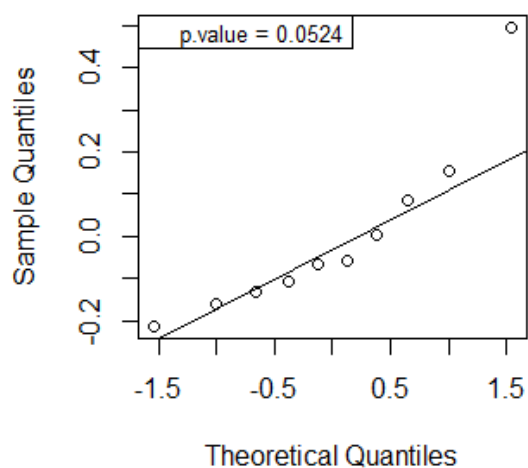
Lote 1



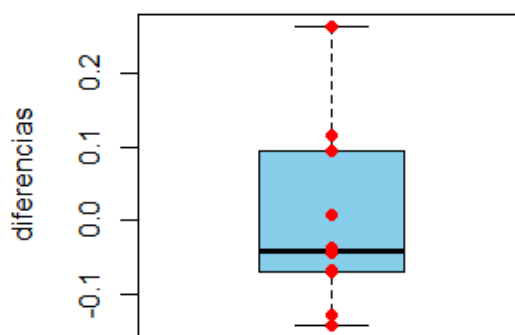
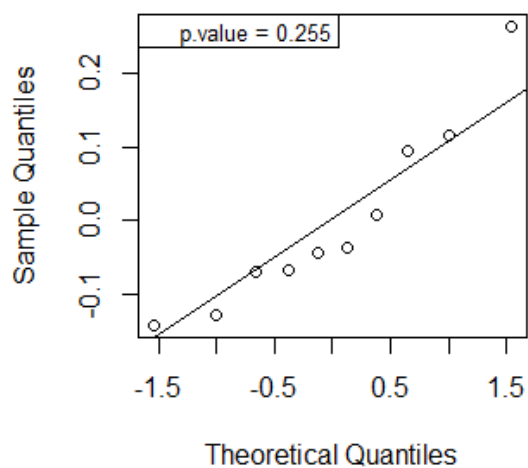
Lote 2



**Figura 6-12.:** Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento  $^{53}\text{Cr}$  para lote 3 y lote 4



Lote 3



Lote 4

En las figuras anteriores se observa que para el caso del lote 1, se encuentra que si bien las diferencias oscilan alrededor de cero, se observa que hay una dispersión para valores negativos y colas en el qqplot que se alejan del ajuste de normalidad. De igual manera, en el lote 2, si bien estas diferencias oscilan alrededor de cero, se observa que hay una dispersión para valores positivos y hay un punto atípico que contribuye a la obtención de dicho comportamiento. Finalmente, los resultados del lote 4, indican una dispersión hacia valores superiores de la media, lo que evidencia una posible

asimetría positiva del factor entre botellas.

Por otro lado, al analizar los qqplot (ver **6-11**) se puede decir que puede existir evidencia de que los datos del lote 2 no provienen de una distribución normal, lo cual se puede evidenciar mediante la prueba de Shapiro-Wilk sobre estas diferencias, pues se encuentran valores de p de Lote 1 (0.4027), Lote 2 (0.0014), Lote 3 (0.0524) y Lote 4 (0.255).

Al igual que para  $^{44}\text{Ca}$  en el lote 2, se evidencia un caso en que no es apropiado asumir una distribución normal para el factor aleatorio y es factible ver la contribución de la asimetría en este componente.

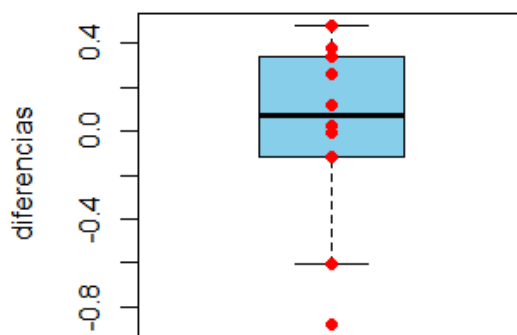
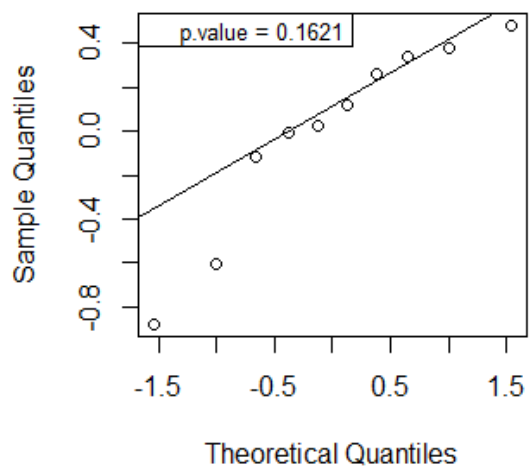
### 6.1.9. Análisis de tendencias y Asimetría: Elementos de precisión alta

Las figuras **6-13** y **6-14**, se presentan los resultados para  $^{203}\text{Tl}$ , en donde se puede observar que los valores para los lotes 2 y 3 no oscilan alrededor de cero, tienen comportamientos inusuales que permiten evidenciar comportamientos asimétricos negativos.

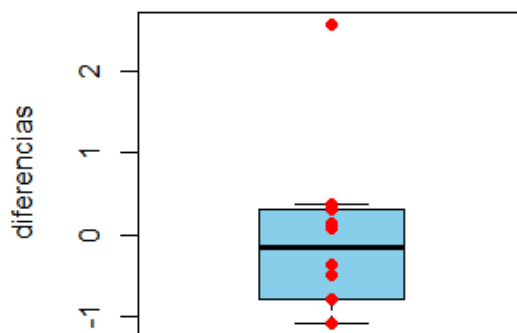
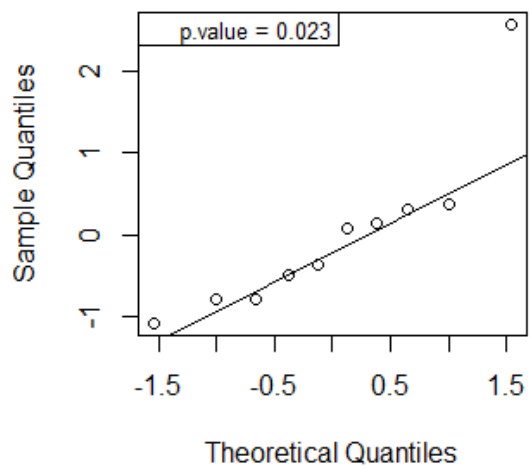
Para el caso del lote 1, se observa que hay una dispersión para valores negativos y colas en el qqplot que indican que se alejan del ajuste de normalidad y una posible asimetría negativa del factor entre botellas. Solo para el lote 4 se encontró que no hay evidencia de asimetría.

Al analizar los qqplot se puede decir que puede existir evidencia de que los datos del lote 2 y 3 no provienen de una distribución normal, al realizar la prueba de Shapiro-Wilk sobre estas diferencias se encuentran que los valores p corresponden a: Lote 1 (0.1621), Lote 2 (0.023), Lote 3 (0.0095) y Lote 4 (0.3711). De acuerdo con lo anterior, los lotes 2 y 3 se evidencia casos donde no es apropiado asumir una distribución normal para el factor aleatorio y es factible ver la contribución de la asimetría en este componente.

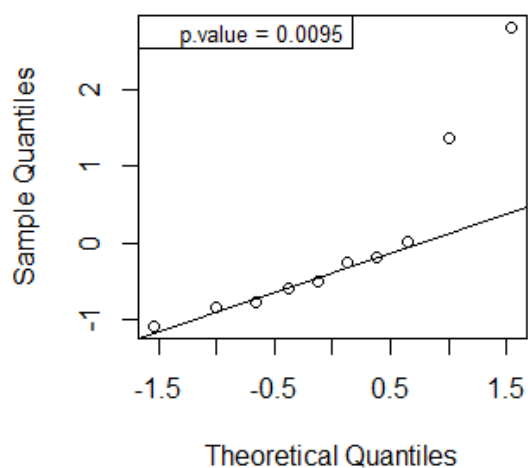
Figura 6-13.: Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento  $^{203}\text{Tl}$  para lote 1 y lote 2



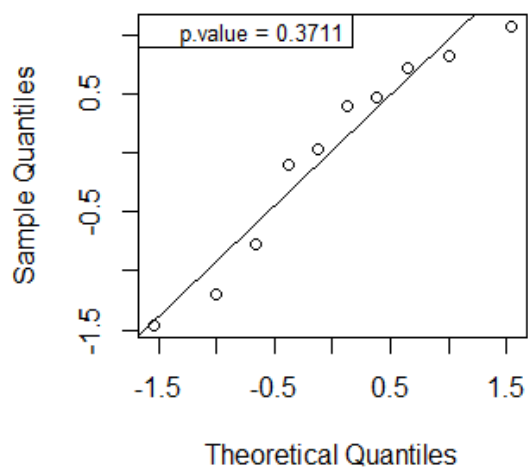
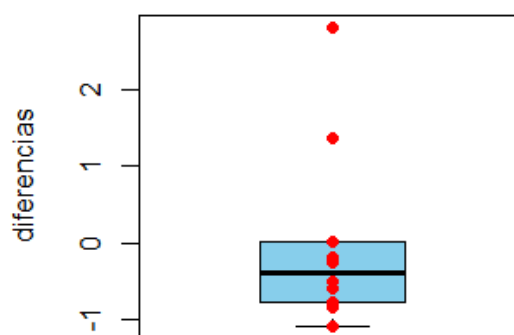
Lote 1



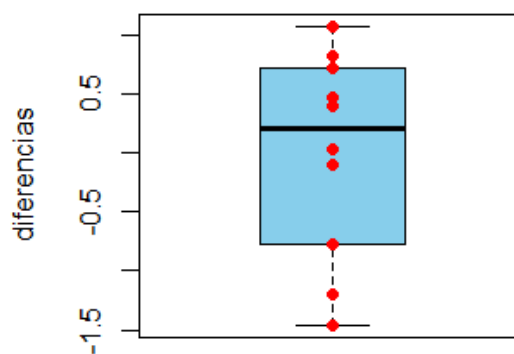
Lote 2

**Figura 6-14.:** Análisis asimetría factor aleatorio para el elemento  $^{203}\text{Tl}$  para lote 3 y lote 4

Lote 3



Lote 4



### 6.1.10. Componentes de la Varianza de los Estudios de Homogeneidad

El análisis de varianza (ANOVA) es una técnica que permite investigar cómo uno o más factores pueden influir en la media de una variable continua, y su aplicación es fundamental en estudios de homo-

geneidad de Materiales de Referencia, pues mediante esta técnica es posible entender de manera directa las fuentes de variabilidad de los estudios de homogeneidad Van der Veen and Pauwels (2003). El proceso inicia calculando la varianza de cada grupo para compararla con la varianza de las medias. La varianza total ( $S_{\text{total}}^2$ ) se puede descomponer de la siguiente forma <sup>1</sup>:

$$S_{\text{total}}^2 = S_{\text{explicada por el factor}}^2 + S_{\text{residual}}^2$$

Donde:

-  $S_{\text{explicada por el factor}}^2$  representa la varianza que se explica por la influencia de la variación entre las botellas, en el contexto de estudios de homogeneidad en MR.

-  $S_{\text{residual}}^2$  es la varianza que se atribuye a las diferencias que se relacionan con la variabilidad del método de medición, es decir con el error aleatorio del experimento.

En este contexto, el análisis de contribución a la varianza total proporciona información valiosa acerca del origen de la variabilidad de los resultados en los estudios de homogeneidad en los diferentes lotes. A continuación se presentan los resultados obtenidos para los diferentes grupos de elementos.

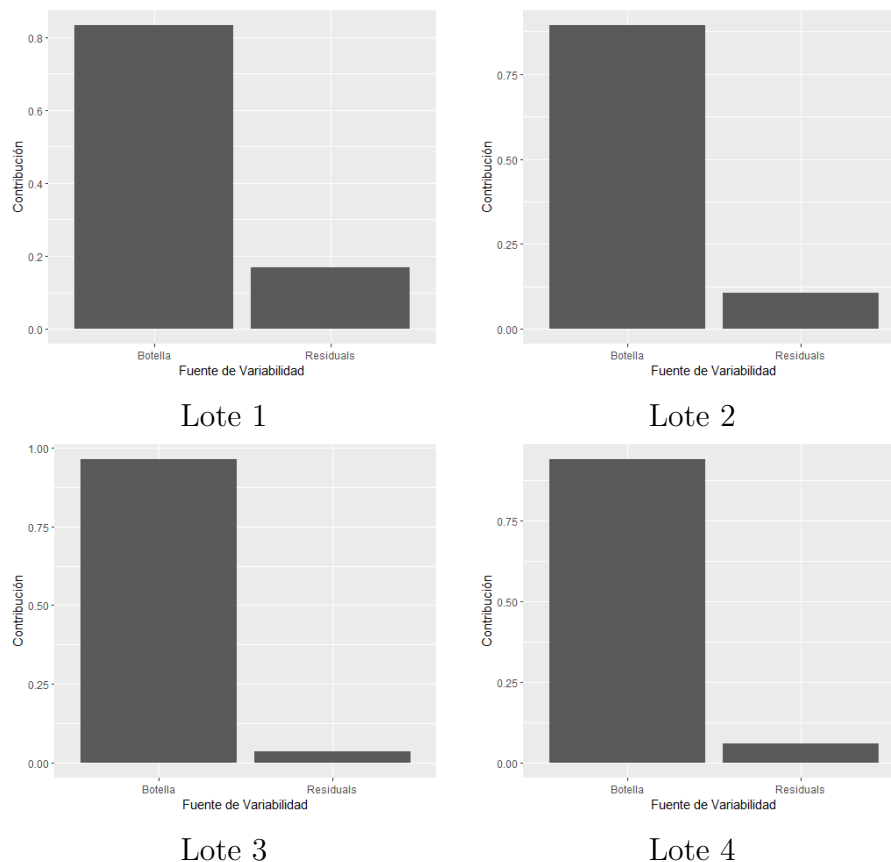
### 6.1.11. Fuentes de variabilidad: Elementos de precisión baja

La figura **6-15** muestra los resultados para  $^{44}\text{Ca}$ , en donde se puede observar que en el 4 lote el mayor aporte a la varianza proviene de la diferencia entre las botellas con más de un 70 % en todos los casos. Por otro lado, se puede observar en esta figura, que el aporte asociado al proceso de medición (residuales) se reduce a medida que aumenta la variabilidad entre las botellas, lo que es un resultado de esperar. Solo para el caso del lote 4, se encuentra que el porcentaje de aporte del método es mayor, lo cual se puede ocasionar a una leve variación de la precisión del método.

El aporte del factor botella aumenta gradualmente de un lote a otro; para este caso donde se evidencia mayores diferencias entre las botellas medidas es el lote 3.

---

<sup>1</sup>Adaptado de blog: Amat J. (2016), página web: [https://cienciadedatos.net/documentos/19\\_anova](https://cienciadedatos.net/documentos/19_anova)

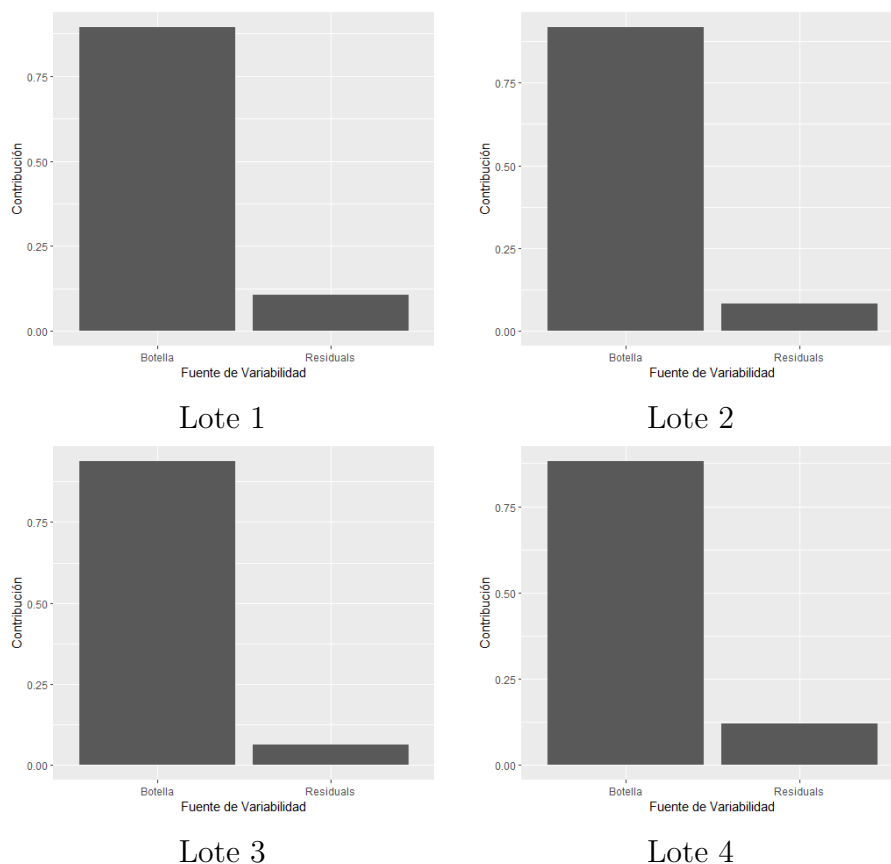
**Figura 6-15.:** *Contribución a la varianza total para  $^{44}\text{Ca}$* 

### 6.1.12. Fuentes de variabilidad: Elementos de Precisión Intermedia

La figura **6-16** muestra los resultados obtenidos en la descomposición de la varianza para  $^{53}\text{Cr}$ . En esta figura, se puede observar el mismo comportamiento que los elementos del grupo anterior; sin embargo, para este caso se encuentra que el aporte del componente de las botellas es superior al del anterior grupo ( precisión baja), pues este aporte es superior al 80%. Este aumento en el aporte, se explica porque el método de medición tiene un mejor desempeño (mayor precisión) que para el grupo anterior.

Por otro lado, se observa que al igual que en el grupo de elementos con precisión baja, se encuentra que el lote 4 presenta una discrepancia respecto a lo esperado, pues nuevamente el porcentaje de aporte de la variación ocasionada por el efecto de entre botellas es superior al encontrado para el Lote 3. Lo anterior, ratifica que posiblemente si se tuvo un descenso en la medición de la precisión del método durante el proceso de medición.

**Figura 6-16.:** *Contribución a la varianza total para el elemento  $^{53}\text{Cr}$*

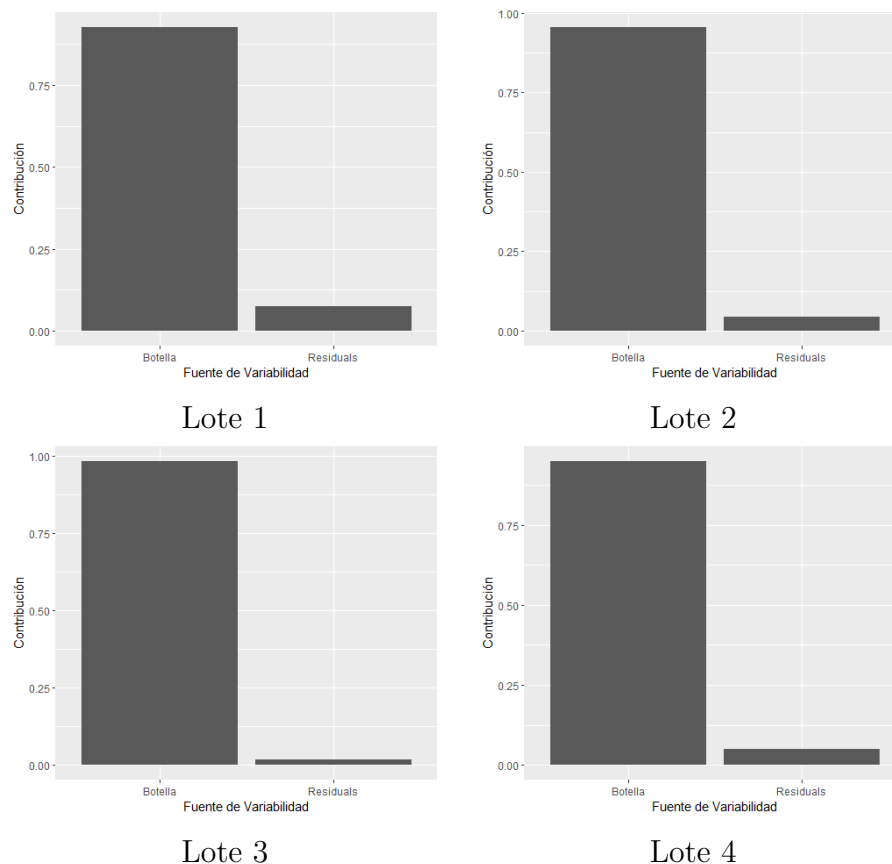


### 6.1.13. Fuentes de variabilidad: Elementos de Precisión alta

Finalmente, la figura **6-17** presenta los resultados para el isótopo  $^{203}\text{Tl}$ , que pertenece al último grupo de estudio. En este grupo, se observa un patrón de comportamiento similar al de los grupos anteriores, donde, en términos generales, la contribución del método disminuye a medida que aumenta la variabilidad generada durante el proceso de preparación gravimétrica, es decir, a medida que aumenta el número del lote. Destaca el hecho de que para este elemento, la contribución relacionada con la variabilidad entre botellas supera el 90%.

Sin embargo, es interesante notar el Lote 4 se presenta como una excepción a esta tendencia, lo que sugiere nuevamente la posibilidad de pequeñas variaciones durante el proceso de medición. Este hallazgo está en consonancia con publicaciones previas que indican que en procesos de medición prolongados, el ICP-MS puede experimentar derivas e inestabilidades que afectan la precisión del método Fietzke et al. (2008) Lindahl et al. (2021).

Figura 6-17.: Contribución a la varianza total para el elemento  $^{203}\text{Tl}$



## 6.2. Implementación del modelo

El modelo alternativo propuesto para la evaluación de homogeneidad del material de referencia tiene como fundamento la maximización de la función de verosimilitud que contempla la distribución skew-normal para el factor aleatorio entre botellas, su implementación permite lo siguiente:

- Encontrar los valores que optimizan (maximizan) la verosimilitud:
  - ★  $\hat{\mu} = \mu$ , estimación de la media de los datos (parámetro de localización) según el lote analizado y el elemento específico.
  - ★  $\hat{\sigma}_\tau^2 = s_\tau^2$ , estimación de la varianza del factor aleatorio según el lote analizado y el elemento específico (parámetro de escala).
  - ★  $\hat{\sigma}_e^2 = s_e^2$ , estimación de la varianza de los errores según el lote analizado y el elemento específico.
  - ★  $\hat{\alpha} = \alpha$ , estimación del parámetro de forma, que indica la asimetría de los datos.
- Construcción de intervalos de confianza al 95 % de confianza de  $\hat{\mu}$ ,  $\hat{\sigma}_\tau^2$ ,  $\hat{\sigma}_e^2$ ,  $\hat{\alpha}$ .

- El valor de la incertidumbre de homogeneidad del material  $\hat{\sigma}_\tau = s_{bb} = u_{bb}$ .
- Desviación estándar de la repetibilidad del material  $\hat{\sigma}_e = s_r$ .

Para este caso específico, el valor de  $\hat{\tau}$  contempla la contribución del valor de  $\hat{\alpha}$ , es decir, que la estimación de este del valor de  $\hat{\sigma}_\tau^2$  puede incrementarse o disminuir dependiendo la tendencia de los datos. Lo anterior, desde el punto de vista práctica, tiene una ventaja y es que permitirá que los productores de materiales de referencia consideren durante la estimación de incertidumbre no solo la variabilidad entre las unidades, sino la contribución debido a los desplazamientos de los datos con respecto a la media, que es un aporte mucho más completo en el proceso de producción, puesto que brinda información de localización, escala y forma de la distribución de los datos.

Los valores que maximizan la verosimilitud de la función planteada para cada elemento estudiado se puede observar en la tabla **6-10** y **6-11** (se resalta que los valores de  $\mu$  y  $s_\tau^2$  fueron re-parametrizados de acuerdo con el valor esperado y varianza de la distribución skew-normal), adicionalmente se incluyen las estimaciones de  $\mu$ ,  $\hat{\sigma}_\tau^2$ ,  $\hat{\sigma}_e^2$  y  $\hat{\alpha}$  haciendo uso de la ANOVA y del método Dersimonian-Laird ( $\hat{\sigma}_\tau^2$ ). para cada elemento se encontró lo siguiente:

- **Calcio ( $^{44}\text{Ca}$ ):** Para el lote 1, con el modelo alternativo se observa una respuesta promedio de 7.2214 similar a la media general de 7.2263, se resalta que entre todos los lotes contemplados en este experimento, es él que tiene la respuesta más alta. De 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media se encuentre entre 7.1626 y 8.357. En cuanto a la varianza del factor aleatorio  $\tau$  se obtiene un valor de 0.0059, el cual es cercano a los valores estimados por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,049$  y por DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0034$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores bajos para el valor verdadero de este factor 0.0019 y 0.8094. Para la varianza del error, el modelo alternativo detecta las pequeñas diferencias de las mediciones dentro de las botellas, como es el caso de la B1, B5 y B9, por lo que el valor de  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,1817$  es mucho más alto que el cuantificado a través de la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,00986$ ). En cuanto al valor de  $\alpha$  se estima un valor negativo para la asimetría  $\hat{\alpha} = -0,2421$  y si se observa el gráfico **6-6** se logra observar que la caja tiene una concentración en valores altos y se extiende hacia valores bajos de respuesta, por lo que es un escenario que puede presentarse si se repite este proceso, en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se puede encontrar entre -1.2087 y 0.4906, este intervalo incluye el coeficiente de asimetría general de los datos. Adicionalmente, se observa que el intervalo contiene el valor de 0, lo que implica que no existe suficiente evidencia estadística para afirmar que la distribución de los datos es asimétrica. No obstante, es relevante destacar que los límites del intervalo y su mayor concentración hacia valores negativos sugieren la posibilidad de que exista evidencia que indique una tendencia asimétrica negativa en la distribución de los datos.

Para el lote 2 con el modelo alternativo se observa una respuesta promedio de 6.4216, la cual difiere levemente de la media general de los datos que corresponde a 5.7653, este desplazamiento puede deberse a los puntos atípicos que se presentan en este caso. De 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media se encontrará entre los valores

de respuesta de 6.0903 y 7.2987. En cuanto a la varianza del factor aleatorio  $\tau$  se obtiene un valor de 0.1279 muy alejado de los valores cuantificados por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0093$  y por DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,01$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores altos para el valor verdadero de la varianza del factor aleatorio 0.162 y 1.0435, lo cual puede deberse a diferencias marcadas entre botellas como es el caso de la botella 10 con respecto las demás botellas que integran el lote. Para la varianza del error, el modelo alternativo define un valor de  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0127$  es similar que el cuantificado a través de la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,01$ ). Para el valor de  $\alpha$  se estima un valor positivo para la asimetría  $\hat{\alpha} = 0,9963$  y si se observa el gráfico **6-6** se logra observar unos puntos atípicos que pueden estar afectando la asimetría de la distribución de los datos, en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se puede encontrar entre -0.0037 y 1.9764, este intervalo incluye el coeficiente de asimetría general de los datos, adicionalmente se puede observar que el intervalo contiene el valor de 0, es decir que no hay suficiente evidencia estadística para afirmar que la distribución de los datos es asimétrica, pero dado los límites del intervalo y su mayor concentración hacia valores positivos podría haber evidencia que indique una tendencia asimétrica positiva de la distribución que puede estar relacionada con los puntos atípicos.

Para el lote 3, con el modelo alternativo se observa una respuesta promedio de 5.3562 aproximada a la media general de los datos 5.2613, se resalta que entre todos los lotes contemplados en este experimento, es él que tiene la respuesta más baja. Interpretando el intervalo de confianza para  $\hat{\mu}$  se puede decir que de 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media se encontrará entre 4.683 y 8.8494, los intervalos son los más amplios de los 4 lotes puede deberse a la tendencia positiva de la asimetría. En cuanto a la varianza del factor aleatorio  $\tau$  se obtiene un valor de 0.0089 mas bajo que los valores cuantificados por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0173$  y por DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0095$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores altos para el valor verdadero de este componente 0.0071 y 4.503, esto puede deberse a que se logran identificar diferencias marcadas entre las botellas como es el caso de la botella 10 que tiene una respuesta media mucho más alta que las demás botellas. Para la varianza del error, el modelo alternativo define un valor de  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0033$  similar al cuantificado a través de la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0173$ ). Para el valor de  $\alpha$  se estima un valor alto positivo para la asimetría  $\hat{\alpha} = 1,9415$  y si se observa el gráfico **6-6** se logra observar que la caja tiene los valores atípicos que desplazan la cola derecha de la distribución, en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se puede encontrar entre -3.515 y 3.3167, este intervalo incluye el coeficiente de asimetría general de los datos, por otro lado, se puede observar que el intervalo contiene el valor de 0, es decir que no hay suficiente evidencia estadística para afirmar que la distribución de los datos es asimétrica.

En cuanto al lote 4, en el modelo alternativo se observa una respuesta promedio de 5.7833 aproximada a la media general de 5.7633. Interpretando el intervalo de confianza se puede indicar que de 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media

se encuentre entre 5.685 y 7.1802. En cuanto a la varianza del factor aleatorio  $\tau$  se obtiene un valor de 0.0089 cercanos a los valores cuantificados por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0087$ ) y por DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0055$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores altos para el valor verdadero de 0.0041 y 0.5213, puede deberse a que se observan grandes diferencias entre respuestas entre botellas como es el caso de la botella B3 y B8. Para la varianza del error, el modelo alternativo define que valor es  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0033$  aproximada al cuantificado a través de la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0047$ ). En cuanto al valor de  $\alpha$  se estima un valor positivo para la asimetría  $\hat{\alpha} = 0,2695$ , en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se puede encontrar entre -0.6382 y 1.2224, este intervalo incluye el coeficiente de asimetría general de los datos, adicionalmente se puede observar que el intervalo contiene el valor de 0, es decir que no hay suficiente evidencia estadística para afirmar que la distribución de los datos es asimétrica, pero dado los límites del intervalo y su mayor concentración hacia valores positivos por lo que podría haber evidencia que indique una tendencia asimétrica positiva de la distribución.

- **Cromo ( $^{53}\text{Cr}$ ):** Específicamente para el lote 1, con el modelo alternativo se encuentra una respuesta promedio de 9.2877 similar a la media general de 9.292. En cuanto al intervalo de confianza, se tiene que de 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media se encontrará entre 9.1263 y 10.5892. En cuanto a la varianza del factor aleatorio  $\tau$  se obtiene un valor de 0.0171 cercano al valor cuantificado por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0151$ ) y DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0074$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores bajos para el valor verdadero de 0.0064 y 0.5669. La varianza del error cuantificada a través del modelo alternativo es  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0235$  aproximado al cuantificado por la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0163$ ). En cuanto al valor de  $\alpha$  se estima un valor negativo para la asimetría  $\hat{\alpha} = -0,0549$ , en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se puede encontrar entre -1.039 y 1.1487, este intervalo incluye el coeficiente de asimetría general de los datos, adicionalmente se puede observar que el intervalo contiene el valor de 0, es decir que no hay suficiente evidencia estadística para afirmar que la distribución de los datos es asimétrica.

Haciendo uso del modelo alternativo para el lote 2, se encuentra una respuesta promedio de 9.7842 un poco más alto que la media general de 9.6344, es pertinente mencionar que este es el lote con la respuesta más alta dentro de la comparación para este elemento. Para interpretar el intervalo de confianza, se tiene que de 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media se encontrará entre 9.6527 y 10.64, hay un punto atípico hacia valores altos que puede influir en la amplitud de este hacia el límite superior. En cuanto a la varianza del factor aleatorio de  $\tau$  se obtiene un valor de 0.0227 aproximados a los valores cuantificados por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0243$ ) y DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0161$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores bajos para el valor verdadero de 0.0147 y 0.366. La varianza del error cuantificada a través del modelo alternativo es  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0147$  aproximado al cuantificado por la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0192$ ). En cuanto al valor de  $\alpha$  se estima un valor positivo para la asimetría  $\hat{\alpha} = 1,8875$ , en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se

puede encontrar entre 0.9563 y 2.7933, este intervalo no incluye el valor de 0, es decir que hay suficiente evidencia estadística para afirmar que la distribución de los datos es asimétrica.

Para el lote 3, en el modelo alternativo se encuentra una respuesta promedio de 9.9716 alejada de la media general con un valor de 9.0051, este lote tiene los valores de respuesta más baja y la mayor cantidad de puntos atípicos que pueden desplazar la respuesta hacia valores altos y generar amplios límites de intervalo de confianza. Para interpretar el intervalo de confianza, se tiene que de 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media se encontrará entre 9.7467 y 11.3789, hay varios puntos atípicos hacia valores altos que puede influir en la amplitud de este hacia el límite superior. En cuanto a la varianza del factor aleatorio de  $\tau$  se obtiene un valor de 0.0407 aproximados a los valores cuantificados por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,03986$ ) y DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0126$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores bajos para el valor verdadero de 0.043 y 0.7037. La varianza del error cuantificada a través del modelo alternativo es  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0162$  aproximado al cuantificado por la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0225$ ). En cuanto al valor de  $\alpha$  se estima un valor positivo para la asimetría  $\hat{\alpha} = 0,8913$ , en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se puede encontrar entre -0.0076 y 2.182, este intervalo incluye el valor de 0, es decir que no hay suficiente evidencia estadística para decir que la distribución de los datos es asimétrica. Los límites del intervalo y concentración hacia valores positivos, evidencian una tendencia asimétrica positiva de la distribución.

Ahora bien, para el lote 4 en el modelo alternativo se encuentra una respuesta promedio de 9.6976 aproximada a la media general con un valor de 9.5352. Para interpretar el intervalo de confianza, es decir que de 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media se encontrará entre 9.4031 y 10.94. En cuanto a la varianza del factor aleatorio de  $\tau$  se obtiene un valor de 0.0609 un poco más alta a los valores cuantificados por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0135$ ) y DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,0082$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores bajos para el valor verdadero de 0.03 y 0.3301. La varianza del error cuantificada a través del modelo alternativo es  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0224$  aproximado al cuantificado por la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0169$ ). En cuanto al valor de  $\alpha$  se estima un valor positivo para la asimetría  $\hat{\alpha} = 0,7899$ , en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se puede encontrar entre -0.855 y 1.7899, este intervalo incluye el valor de 0, es decir que no hay suficiente evidencia estadística para decir que la distribución de los datos es asimétrica. Los límites del intervalo y concentración hacia valores positivos, evidencian una tendencia asimétrica positiva de la distribución.

- **Talio** (<sup>203</sup>Tl): En el caso del lote 1, con el modelo alternativo se encuentra una respuesta promedio de 55.9488 similar a la media general de 56.2553. En cuanto al intervalo de confianza, es decir que de 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media se encontrará entre 55.82 y 56.9486. En cuanto a la varianza del factor aleatorio  $\tau$  se obtiene un valor de 0.1892 cercano al valor cuantificado por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,1759$ ) y DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,1176$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores para el valor verdadero de 0.127 y 1.9561. La varianza del error cuantificada a través del

modelo alternativo es  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,0916$  inferir al cuantificado por la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,1224$ ). En cuanto al valor de  $\alpha$  se estima un valor negativo para la asimetría  $\hat{\alpha} = -1,0388$ , en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se puede encontrar entre -2.3282 y -0.0377, este intervalo incluye el coeficiente de asimetría general de los datos, adicionalmente se puede observar que el intervalo no contiene el valor de 0, es decir que hay suficiente evidencia estadística para afirmar que la distribución de los datos es asimétrica negativa.

En cuanto al lote 2, el modelo alternativo tiene una respuesta promedio de 58.9422 similar a la media general de 58.1275, es el lote con la respuesta más alta dentro de la comparación para este elemento. Para interpretar el intervalo de confianza, se tiene que de 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media se encontrará entre 58.1161 y 60.1862, hay varios puntos atípicos hacia valores altos que puede influir en la amplitud de este hacia el límite superior. En cuanto a la varianza del factor aleatorio de  $\tau$  se obtiene un valor de 0.8805 más bajo que los valores cuantificados por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 1,0143$ ) y DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 1,1899$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores bajos para el valor verdadero de 0.8873 y 0.9128. La varianza del error cuantificada a través del modelo alternativo es  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,2637$  inferir al cuantificado por la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,4037$ ). En cuanto al valor de  $\alpha$  se estima un valor positivo para la asimetría  $\hat{\alpha} = 0,6055$ , en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se puede encontrar entre -0.3944 y 2.1616, este intervalo incluye el valor de 0, es decir que no hay suficiente evidencia estadística para afirmar que la distribución de los datos es asimétrica. Pero según la concentración de este intervalo puede indicar que la distribución puede tener un comportamiento asimétrico positivo.

Para el lote 3, en el modelo alternativo no encuentra el valor óptimo, por lo que no se pueden determinar los valores que optimizan la función de verosimilitud, esto puede deberse a que un comportamiento atípico de muchas mediciones, que puede sugerir un inadecuado proceso de medición o heterogeneidades muy elevadas dentro de las botellas que pueden inflar la varianza y sugerir que no es apropiada su aplicación, teniendo en cuenta que este modelo no se ocupa de cuantificar discrepancias dentro de las botellas sino entre botellas. La ANOVA sí brinda estimaciones de los parámetros como un valor para varianza de  $\tau$  ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 1,4021$ ) y DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,7065$ ). La varianza del error por la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,1979$ ). Es importante resaltar que este mismo comportamiento atípico de varias mediciones se presentó en este para los elementos de alta precisión Magnesio ( $^{25}\text{Mg}$ ) y Plomo ( $^{208}\text{Pb}$ ), cabe resaltar que el elemento  $^{25}\text{Mg}$  tuvo un comportamiento bastante inusual en el lote control cuando se evaluó su variabilidad en la tabla **6-2**.

Finalmente, para el lote 4 en el modelo alternativo si logra optimizar la verosimilitud y encuentra los siguientes valores: se encuentra una respuesta promedio de 57.0616 similar a la media general. Para interpretar el intervalo de confianza, es decir que de 100 veces que se repita el proceso, que el 95 % de las veces la verdadera media se encontrará entre 56.7548

y 58.1643. En cuanto a la varianza del factor aleatorio de  $\tau$  se obtiene un valor de 0.6721 aproximados a los valores cuantificados por ANOVA ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,7310$ ) y DL ( $\hat{\sigma}_\tau^2 = 0,3741$ ), en el intervalo de confianza para el modelo alternativo se contemplan valores bajos para el valor verdadero de 0.4021 y 1.3782. La varianza del error cuantificada a través del modelo alternativo es  $\hat{\sigma}_e^2 = 0,2221$  aproximado al cuantificado por la ANOVA ( $\hat{\sigma}_e^2 = 0,3279$ ). En cuanto al valor de  $\alpha$  se estima un valor negativo para la asimetría  $\hat{\alpha} = -0,505$ , en cuanto al intervalo de confianza del  $\alpha$  se indica que el verdadero valor para el parámetro de asimetría a un 95 % de confianza se puede encontrar entre -1.6467 y 0.3452, este intervalo incluye el valor de 0, es decir que no hay suficiente evidencia estadística para decir que la distribución de los datos es asimétrica. Los límites del intervalo y concentración hacia valores negativo, evidencian una tendencia asimétrica positiva de la distribución, lo cual puede observarse el gráfico de cajas y bigotes **6-8**, que tiene el bigote inferior desplazado hacia valores muy bajos.

Y para el caso del lote 4, el elemento Sodio (Na23) el modelo alternativo no logra optimizar la función de verosimilitud, puesto que tiene el mismo comportamiento de presencia de varios valores atípicos muy alejados y adicionalmente cuando se hizo la evaluación de verificación de mediciones aptas verificando que su incertidumbre típica sea inferior al 2% esto no se cumple para la botella 6, lo que puede sugerir que las mediciones de este elemento no eran aptas para integrar el estudio.

### 6.2.1. Comparación Incertidumbre Relativa

La incertidumbre, un concepto fundamental en metrología debido a la inherente falta de conocimiento sobre el valor verdadero, desempeña un papel crucial en la evaluación de la calidad de las mediciones. En el contexto de la metrología química y la producción de materiales de referencia, la estimación de la incertidumbre de homogeneidad es una práctica esencial, considerando que en función de sus resultados se toman decisiones trascendentales en el proceso de producción y es unas de las tres características más importantes en la calidad de los MR. Esta estimación garantiza que cada unidad de los materiales de referencia entregados a los clientes cumpla con las especificaciones proporcionadas en la documentación de referencia correspondiente.

En este estudio, se estimó la incertidumbre utilizando el modelo alternativo propuesto (ver **6-12**), así como los métodos tradicionales, como el ANOVA y el método de Dersimonian-Laird, en relación con los cuatro lotes de materiales de referencia bajo estudio.

En la Tabla **6-12**, se presenta la incertidumbre relativa para cada elemento en cada lote. Esta incertidumbre relativa se calculó utilizando la siguiente expresión:

$$\hat{u} \% = \frac{\sqrt{\hat{s}_\tau^2}}{\hat{\mu}}$$

De esta estimación se puede resaltar que en cada lote, los elementos son comparables con respecto al valor de incertidumbre de homogeneidad. Si bien en el lote 1 no hay valores de incertidumbre de

Tabla 6-10.: Resultados modelos Lote 1 y lote 2

Lot.	Elem.	Modelo Alternativo					ANOVA					DL
		$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_r^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_r^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\sigma}_r^2$		
1	<sup>44</sup> Ca	7.2114	0.0059	0.1817	-0.2421	7.2263	0.0049	0.00986	0.431	0.0034		
		[7.1626;8.357]	[0.0019;0.8094]	[0.15;1.3125]	[-1.2087;0.4906]							
	<sup>53</sup> Cr	9.2877	0.0171	0.0235	-0.0549	9.292	0.0151	0.0163	-0.1402	0.0074		
		[9.1263;10.5892]	[0.0064;0.5669]	[0.0231;0.9757]	[-1.039;1.1487]							
	<sup>203</sup> Tl	55.9488	0.1892	0.0916	-1.0388	56.2553	0.1759	0.1224	-0.4158	0.1176		
		[55.82;56.9486]	[0.127;1.9561]	[0.0806;0.8282]	[-2.3282;-0.0377]							
2	<sup>44</sup> Ca	6.4216	0.1279	0.0127	0.9963	5.7653	0.0093	0.0100	0.4	0.0037		
		[6.0903;7.2987]	[0.162;0.5146]	[0.0018;0.9012]	[-0.0037;1.9764]							
	<sup>53</sup> Cr	9.7842	0.0227	0.0147	1.8875	9.6344	0.0243	0.0192	0.8513	0.0161		
		[9.6527;10.64]	[0.0147;0.366]	[0.0111;0.8671]	[0.9563;2.7933]							
	<sup>203</sup> Tl	58.9422	0.8805	0.2637	0.6055	58.1275	1.0143	0.4037	1.0325	1.1899		
		[58.1161;60.1862]	[0.8873;0.9128]	[0.1549;0.7211]	[-0.3944;2.1616]							

Tabla 6-11.: Resultados modelos Lote 3 y lote 4

Lot.	Modelo Alternativo						ANOVA					DL
	Elem.	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_\tau^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_\tau^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\sigma}_\tau^2$	
3	<sup>44</sup> Ca	5.3562 [4.683;8.8494]	0.0089 [0.0029;1.8752]	0.0033 [0;6.5359]	1.9415 [-3.515;3.3167]		5.2613	0.0173	0.0055	1.2508	0.0095	
	<sup>53</sup> Cr	9.9716 [9.7467;11.3789]	0.0407 [0.043;0.3335]	0.0162 [0;0.6414]	0.8913 [-0.0076;2.182]		9.0051	0.03986	0.0225	0.8125	0.0126	
	<sup>203</sup> Tl	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE		57.2444	1.4021	0.1979	1.2369	0.7065	
4	<sup>44</sup> Ca	5.7833 [5.685;7.1802]	0.0089 [0.0041;0.5213]	0.0033 [0.0026;0.7947]	0.2695 [-0.6382;1.2224]		5.7633	0.0087	0.0047	-0.0526	0.0055	
	<sup>53</sup> Cr	9.6976 [9.4031;10.9402]	0.0609 [0.03;0.3301]	0.0224 [0.0174;0.7491]	0.7899 [-0.855;1.7899]		9.5352	0.0135	0.0169	0.1247	0.0082	
	<sup>203</sup> Tl	57.0616 [56.7548;58.1643]	0.6721 [0.4021;1.3782]	0.2221 [0.1799;1.1933]	-0.505 [-1.6467;0.3452]		57.3776	0.7310	0.3279	-0.2686	0.3741	

0% todos se encuentran por debajo del 1.5% que lo cual es lo convencional para este tipo de materiales (Olivares et al. (2018) y Rodushkin and Ruth (2017)). Adicionalmente, se puede observar que para  $^{203}\text{Tl}$ , clasificado como de alta precisión, se tiene el valor de incertidumbre más bajo con valores muy similares y es importante resaltar que este elemento de acuerdo al modelo alternativo tiene tendencias asimétricas negativas y es posible que por ello la estimación sea un poco mayor dado que tiene en cuenta el aporte de este componente.

Para el lote 2 se observan incertidumbres relativas inferiores al 2%, que si bien no es cercano a la incertidumbre esperada para este caso del 0.501% es apta para el material de referencia trabajado, es posible que dichas diferencias puedan asociarse a variaciones o sesgos propios del método de medición, en especial considerando la baja variación esperada, lo cual es un reto a nivel analítico. A pesar de esto, se logran observar valores comparables entre los tres análisis realizados para cada elemento, a excepción del Calcio ( $^{44}\text{Ca}$ ) para el cual el valor de  $\alpha$  tenía una concentración hacia valores positivos de asimetría, por otro lado, en este lote para  $^{44}\text{Ca}$  se presentan puntos atípicos que pueden afectar el comportamiento del valor medio y dispersión, lo cual es captado por el modelo alternativo, puesto que se estima una  $u\%$  superior al 5%. Se resalta que a través del ANOVA se obtuvieron las incertidumbres más altas y las más bajas por medio del Dersimonian-Laird, las cuales fueron las más cercanas a las incertidumbres esperadas.

En cuanto al lote 3, si bien por ninguno de los análisis se obtuvieron incertidumbres cercanas 0.853%, se encontraron incertidumbres inferiores al 3% que no es alarmante de acuerdo con la heterogeneidad introducida. Al igual que el lote 2 a través del ANOVA se obtuvieron las incertidumbres más altas y las más bajas por medio del Dersimonian-Laird. Sin embargo, para  $^{203}\text{Tl}$  no se logró optimizar la función, esto puede deberse a que se presenta varios puntos atípicos que puede sugerir un inadecuado proceso de medición o alta heterogeneidad dentro de las botellas que puede influir e incrementar la varianza, es importante resaltar que este modelo no se ocupa de cuantificar discrepancias dentro de las botellas sino entre botellas, por lo que se puede pensar que es sensible a estas situaciones similar a la técnica ANOVA.

Finalmente, para el lote 4 las estimaciones de incertidumbre son cercanas al esperado del 1.533%, estas incertidumbres tienen valores muy cercanos y comparables entre sí, a excepción del Cromo ( $^{53}\text{Cr}$ ) que para el caso del método alternativo tiene un valor más alto al esperado, esto puede deberse a que el  $\alpha$  tiene tendencias asimétricas positivas dado que hay una botella que tiene un comportamiento atípico que desplaza el comportamiento del lote. Es importante resaltar que a través del Dersimonian-Laird se cuantificaron las incertidumbres más bajas para este Lote, por tanto, debe usarse e interpretarse con precaución, puesto que puede ser un método sensible a la presencia de valores atípicos y altos valores de heterogeneidad en el caso de muestras pequeñas; esto puede deberse a que Dersimonian solo usa el valor medio y la varianza de cada botella para su cálculo y no usa todos los resultados del experimento como los otros métodos comparados, por eso posiblemente no logra capturar información de posibles tendencias o comportamientos inusuales de la distribución de acuerdo al diseño experimental planteado.

**Tabla 6-12.:** *Estimación de Incertidumbre relativa*

Lot.	Elemento	u % <sub>M.A</sub>	u % <sub>ANOVA</sub>	u % <sub>DL</sub>	Incert. esperada
1	<sup>44</sup> Ca	1.07 %	0.97 %	0.81 %	0 %
	<sup>53</sup> Cr	1.41 %	1.32 %	0.93 %	
	<sup>203</sup> Tl	0.78 %	0.75 %	0.61 %	
2	<sup>44</sup> Ca	5.57 %	1.67 %	1.06 %	0.501 %
	<sup>53</sup> Cr	1.54 %	1.62 %	1.32 %	
	<sup>203</sup> Tl	1.59 %	1.73 %	1.88 %	
3	<sup>44</sup> Ca	1.76 %	2.50 %	1.85 %	0.853 %
	<sup>53</sup> Cr	2.02 %	2.22 %	1.25 %	
	<sup>203</sup> Tl	NO	2.07 %	1.47 %	
4	<sup>44</sup> Ca	1.63 %	1.62 %	1.29 %	1.533 %
	<sup>53</sup> Cr	2.54 %	1.22 %	0.95 %	
	<sup>203</sup> Tl	1.44	1.49 %	1.07 %	

Se resalta que los resultados de las estimaciones del modelo y la estimación de incertidumbre para los demás elementos pueden observarse en la sección de anexos.

# 7. Conclusiones y recomendaciones

## 7.1. Conclusiones

En el marco de este trabajo de grado, se propuso explorar otro modelo estadístico para abordar la evaluación de homogeneidad en procesos de producción de materiales de referencia. Estos resultados han permitido definir que, si bien el comportamiento ideal de datos es una distribución con comportamiento uniforme alrededor de un valor central, la realidad de estos procesos es que a menudo presenten asimetrías que no pueden ser capturadas por técnicas estadísticas convencionales. Se consideró la distribución skew-normal en este contexto para modelar el efecto entre botellas, permitiendo así una mejor comprensión y cuantificación de los comportamientos asimétricos, y su inclusión en la estimación de incertidumbre, que es crucial para el propósito de este estudio.

En el momento de la aplicación del modelo se encontró buen funcionamiento para los datos según el diseño experimental planteado, las estimaciones están acordes con el comportamiento esperado, sobre todo para los elementos definidos como de baja e intermedia precisión, específicamente para los casos como el lote 2 y 3 que se evidenciaban comportamientos no normales de este efecto. El modelo no logró encontrar valores óptimos para los casos donde se presentaban muchos puntos atípicos que sugerían procesos de medición inusuales o alta heterogeneidad dentro de las botellas, como fue el caso para los elementos de alta repetibilidad en el lote 4, Magnesio ( $^{25}\text{Mg}$ ), Talio ( $^{203}\text{Tl}$ ) y Plomo ( $^{208}\text{Pb}$ ).

En cuanto a la comparación entre el modelo alternativo, ANOVA y Dersimonian-Laird para la cuantificación de la incertidumbre relativa, se encontraron valores comparables en cada lote para los elementos seleccionados. Se resalta que para los casos donde se evidenciaba un comportamiento asimétrico entre botellas, el valor de la incertidumbre del modelo alternativo tenía un cambio leve que evidenciaba el aporte del componente de asimetría en este valor. Los casos donde se evidenció una incertidumbre relativa mucho más alta del modelo propuesto con respecto a los otros métodos (con valores por encima del 5 %) fueron los elementos Calcio ( $^{44}\text{Ca}$ ) y Magnesio ( $^{25}\text{Mg}$ ) que eran elementos que presentaron influencia de puntos atípicos o que estaban asociados con posibles faltas de sensibilidad del equipo de medición usado.

Se resalta que ninguno de los métodos usados se acercó a la incertidumbre esperada para los casos del lote 1 ( $u\% = 0$ ), 2 ( $u\% = 0,501$ ) y 3 ( $u\% = 0,853$ ), esto puede deberse problemas asociados con la medición del material que aumentaron el valor de incertidumbre para cada lote según el elemento analizado, lo que puede sugerir que en futuros experimentos se debe realizar mayor control del proceso de preparación y medición revisando los documentos de referencia y equipos usados.

En general, las estimaciones fueron cercanas entre sí, pero en la mayoría de casos el Dersimonian-Laird presentaba los valores más bajos de estimación, esto puede deberse a que el Dersimonian solo usa el valor medio y la varianza de cada botella para su cálculo y no usa todos los resultados del experimento como los otros métodos comparados, por eso posiblemente no logra capturar información de posibles tendencias o comportamientos inusuales de la distribución de acuerdo al diseño experimental planteado, también debe tenerse en cuenta lo mencionado por la literatura donde se establece que este método funciona mejor para tamaños de muestra grandes. El caso de la ANOVA, los valores en la mayoría de los casos siempre fueron altos, sobre todo para el caso del lote 2 y lote 3 que fueron donde se evidenció que el comportamiento del efecto entre botellas no estaba asociado a una distribución normal, lo que puede sugerir una posible sobreestimación de la incertidumbre. En el lote con mayor heterogeneidad (lote 4) se obtuvo las incertidumbres más cercanas a las esperadas ( $u\% = 1,533$ ), sobre todo para el modelo alternativo y la ANOVA, lo que evidencia que es conveniente la implementación y aplicabilidad del modelo en estos casos.

El modelo propuesto en general tuvo un comportamiento de estimación intermedia entre el ANOVA y el dersimonian-laird, lo cual sugiere que puede ser apto para el fin previsto, puesto que puede brindar estimaciones más acertadas del valor de la incertidumbre y adicionalmente es importante resaltar que al involucrar el valor del  $\alpha$  contempla todos los componentes que pueden afectar la distribución de los datos sin importar los desplazamientos que puedan presentarse. Debido al uso de mecanismos de optimización y el uso de bootstrap para obtener intervalos de confianza, implica costos computacionales cuando se abordan problemas donde hay muchos datos y una estructura experimental que implique varias botellas y varios elementos, por eso es importante utilizar mecanismos de procesamiento en paralelo para disminuir el tiempo de ejecución.

Este modelo alternativo permite considerar componentes de forma de la distribución, sin alejarse de la concepción tradicional de la distribución normal en la evaluación de homogeneidad, lo cual es una buena oportunidad para brindar mejores herramientas en los análisis de datos y que se puedan tomar decisiones acertadas con mayor confiabilidad en términos del rechazo o la aceptación de un lote por estas causas. Es importante mencionar que la estimación de incertidumbre por métodos de montecarlo, métodos de remuestreo, métodos bayesianos, entre otros, son métodos alternativos para la expresión de la incertidumbre y son aceptados de acuerdo a su fundamento teórico, por ello es relevante que sean desarrollados teniendo en cuenta el avance tecnológico mundial; los laboratorios y productores de materiales de referencia deben estar a la vanguardia en este sentido. Por consiguiente, el desarrollo de modelos alternativos, como el propuesto en este trabajo de grado, contribuyen en el crecimiento y avance de la metrología científica y su relación con los sectores productivos.

## 7.2. Recomendaciones

Se sugiere los siguientes temas que pueden contribuir a la mejora del modelo propuesto:

- Eliminar puntos atípicos que puedan indicar heterogeneidad dentro la botella o procesos inusuales de medición, en este caso se contemplaría el uso de diseños no balanceados, lo cual

contribuiría a la evaluación de desempeño del modelo alternativo en esos casos.

- Aumentar el tamaño de muestra y la cantidad de botellas a analizar para un lote de alta heterogeneidad y un lote completamente homogéneo y observar el comportamiento del modelo en estos casos.
- Asociar para el error una distribución distinta a la normal que logre contemplar alta heterogeneidad dentro de la botella, se sugiere considerar la mixtura en escala de distribuciones normales. En esta nueva propuesta del modelo podrá captar comportamientos asimétricos entre las botellas y de inflación de la varianza debido a la heterogeneidad dentro.
- Extender esta propuesta a un diseño experimental anidado donde se contemplan submuestras y abarca aplicaciones con mayor complejidad técnica en la producción de materiales de referencia.
- Explorar el modelo en materiales de mayor complejidad que muestren un comportamiento con mayor asimetría y ver el impacto en la estimación de incertidumbre.
- Aplicar este modelo en estudios interlaboratorio, donde no se tienen botellas, sino laboratorios distintos con comportamientos heterogéneos, para observar si es plausible modelar comportamientos con mayor asimetría.

# A. Anexo: Detalles adicionales preparación Lotes

Desde la solución madre se produjeron 4 lotes de materiales de referencia, los cuales contenían 10 unidades cada uno; cada unidad tenía 20 g aproximadamente de disolución por cada unidad. Cada lote se preparó gravimétricamente con el propósito de generar una heterogeneidad controlada en cada lote. La incertidumbre de las preparaciones gravimétricas es del orden de 0,001 %. Las incertidumbres objetivas de cada lote corresponden a:

- Lote 1: Incertidumbre 0,00 %.
- Lote 2: Incertidumbre 0,500 %.
- Lote 3: Incertidumbre: 0,870 %.
- Lote 4: Incertidumbre 1,500 %.

Estas incertidumbres son seleccionadas de acuerdo a previas experiencias en la preparación de materiales de referencia Ahumada-Forigua et al. (2019). A continuación, se detalla la preparación de cada lote.

## 1. Lote 1: incertidumbre (u)=0 %

Paso 1: Se tomó 200 g de la solución madre y se adicionó 10 g de mezcla de estándares internos en concentración aproximada de 20 µg/kg. Los estándares internos son elementos que no se encuentran en la disolución multielemental y corresponden a Rodio (Rh), indio (In) y Germanio (Ge).

Paso 2: Se agitó vigorosamente, se dejó reposar 1 hora, nuevamente se agitó y se envasaron en botellas de polipropileno de tapa rosca. .

Paso 3: Posteriormente marcó con el orden de envasado.

Nota: La disolución sobrante se envasa en un frasco con tapa y se etiqueta como control.

## 2. Lote 2: incertidumbre (u)=0.5 %

Paso 1: Se alistaron 10 botellas limpias y secas. Posteriormente, para cada botella:

Paso 2: Se pesó cada botella y taró la balanza, se pesó cerca de 1 g de mezcla de estándares internos (que no se encontraban en la multielemental y corresponden a Rodio (Rh), indio (In) y Germanio (Ge)).

Paso 3: Se taró y pesó la mezcla madre de acuerdo a la botella.

**Tabla A-1.:** *Proceso de pesaje Lote 2*

Botella	Masa
1	19.9100
2	20.0800
3	19.9600
4	19.8600
5	20.0800
6	19.8800
7	20.0900
8	20.0200
9	20.1200
10	19.8900

Paso 4: Se tapó la botella y agitó vigorosamente, dejó reposar 1 hora, agitar. Posteriormente, marcó con el orden de envasado.

### 3. Lote 3: incertidumbre (u)=0.870 %

Paso 1: Se alistaron 10 botellas limpias y secas. Posteriormente, para cada botella:

Paso 2: Se pesó y taró cada botella, se debía pesar 1 g de mezcla de estándares internos (que no se encontraban en la multielemental y corresponden a Rodio (Rh), indio (In) y Germanio (Ge)).

Paso 3: Se taró y peso la mezcla madre de acuerdo a la botella. Botella Masa

Paso 4: Se tapó la botella y agito vigorosamente, dejó reposar 1 hora, agito. Posteriormente, marcó con el orden de envasado.

### 4. Lote 4: incertidumbre (u)=1.5 %

Paso 1: Se alistaron 10 botellas limpias y secas. Posteriormente, para cada botella:

Paso 2: Se pesó y taró cada botella, pesar 1 g de mezcla de estándares internos (que no se encontraban en la multielemental y corresponden a Rodio (Rh), indio (In) y Germanio (Ge)).

Paso 3: Se taró y pesó la mezcla madre de acuerdo a la botella.

Paso 4: Se tapó la botella y agito vigorosamente, dejó reposar 1 hora, se agitó. Posteriormente, se marcó con el orden de envasado.

### 5. Secuencia de medición.

**Tabla A-2.:** *Proceso de pesaje Lote 3*

Botella	Masa
1	20.1800
2	20.2400
3	20.0500
4	20.1600
5	19.8500
6	20.2200
7	19.8200
8	19.8400
9	20.2200
10	20.1200

**Tabla A-3.:** *Proceso de pesaje Lote 4*

Botella	Masa
1	20.4300
2	20.0500
3	20.3000
4	19.9200
5	19.6300
6	19.6900
7	20.2900
8	19.6100
9	19.9600
10	20.3000

Para medir los diferentes lotes, se inició con la medición de la muestra blanco, la cual corresponde al agua en la que se prepararon los lotes. Posteriormente, se mide la muestra control, la cual se mide periódicamente cada 5 botellas con el propósito de evaluar la deriva instrumental.

## B. Anexo: Definiciones Técnicas

Estas son algunas definiciones que deben conocerse para entender el proceso realizado en este proyecto de grado:

- **ICP-MS<sup>1</sup>**: Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente, es una técnica de análisis multielemental que permite determinar y cuantificar la mayoría de los elementos de la tabla periódica a nivel de traza y adicionalmente la composición elemental de la muestra y la relación isotópica entre varios elementos.

En esta técnica se genera un plasma que se encuentran a una temperatura que puede alcanzar los 10 000 °C. La muestra líquida ingresa a este plasma y se descompone hasta alcanzar el estado elemental, es decir, que solo queda los átomos que componían la muestra **B-1**. Posteriormente, a partir de campos electromagnéticos, es posible separar cada uno de los elementos mediante un analizador de espectrometría de masas. Este analizar permite identificar que elementos ( con sus isótopos) se encontraban en la muestra y en qué cantidad **B-2**.

Según lo definido por MJ Rios-Lugo (2020) este método cumple con los requisitos necesarios para realizar el análisis isotópico y de trazas en tareas de control o de seguimiento que habitualmente se aplican en multitud de campos como por ejemplo Geología, ambiental, biología y medicina, química y materiales, alimentos, electrónica y energía, entre otros.

- **Isótopos**: proviene de la palabra “Isos”: igual y “topos”:lugar, es un tipo de átomo y corresponde a la unidad más pequeña de materia que tiene las propiedades químicas de un elemento de la tabla periódica. Los átomos tienen protones, electrones y neutrones y para pertenecer a un elemento químico debe tener unas determinadas partículas subatómicas.

Un isótopo es una variante de un elemento químico que tiene el mismo número de protones en su núcleo, lo que significa que comparten la misma identidad química, pero difieren en el número de neutrones. Esto resulta en diferentes masas atómicas para el mismo elemento. Por ejemplo, el hidrógeno tiene tres isótopos comunes: el hidrógeno-1 (1H) con un protón y ningún neutrón, el deuterio (2H) con un protón y un neutrón, y el tritio (3H) con un protón y dos neutrones. Los isótopos de un determinado elemento tienen el mismo lugar en la tabla periódica <sup>2</sup>.

---

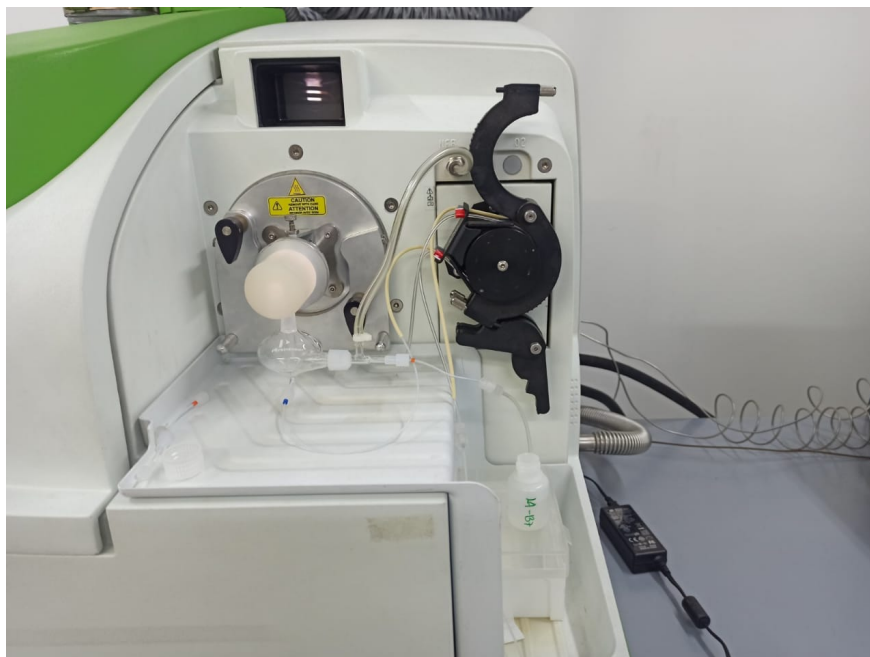
<sup>1</sup>Tomado de: Espectrometría ICP (2021), página web: <https://onx.1a/b1e12>

<sup>2</sup>Tomado de: Foro de la Industria Nuclear Española, Página web: <https://onx.1a/f3315>

**Figura B-1.:** *Espectrómetro de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS)*



**Figura B-2.:** *Componente funcional equipo ICP-MS*



- **Traza:** Según Alarcón-Corredor and Marino (2009) Los elementos traza son aquellos elementos que, aunque presentes en cantidades muy pequeñas, en los tejidos corporales, son nutrientes esenciales por desempeñar una serie de funciones indispensables para mantener la vida.

De igual forma Alarcón-Corredor and Marino (2009) menciona que Los elementos traza que en la actualidad se consideran esenciales para el hombre y las diversas especies son: cromo (Cr), Cobre (Cu), Cobalto (Co), flúor (F), yodo (I), Hierro (Fe), Manganeseo (Mn), molibdeno (Mo), selenio (Se), vanadio (V), Zinc (Zn), níquel (Ni), silicio (Si), arsénico (As) y estaño (Sn). Otros elementos considerados candidatos para obtener esta distinción son el bario (Ba), boro (B), bromo (Br) y estroncio (Sr).

- **Matriz:** Se define como todos los componentes de una muestra que no son el elemento que se desea medir o de interés. Esto puede tener un efecto relevante en el análisis e influir en la calidad de resultados y en el caso de que esto suceda se llamará “efecto matriz”. Este efecto genera errores sistemáticos.
- **Alícuota:** Es una proporción o una fracción de la muestra a analizar.
- **Analito:** Especie química (elemento, compuesto o isótopo) de interés analítico en la muestra<sup>3</sup>.
- **Gravimetría:** Es un método que de preparación de las muestras que se basa en emplear sólo masas de las muestras y de los analitos con el propósito de reducir la incertidumbre. Para este proceso se usa una balanza analítica, por tanto, es quizás el método de mayor exactitud en química analítica.

---

<sup>3</sup>Tomado de: Blog Química.es, Página web: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Analito.html>

## C. Anexo: Gráficos y Tablas adicionales

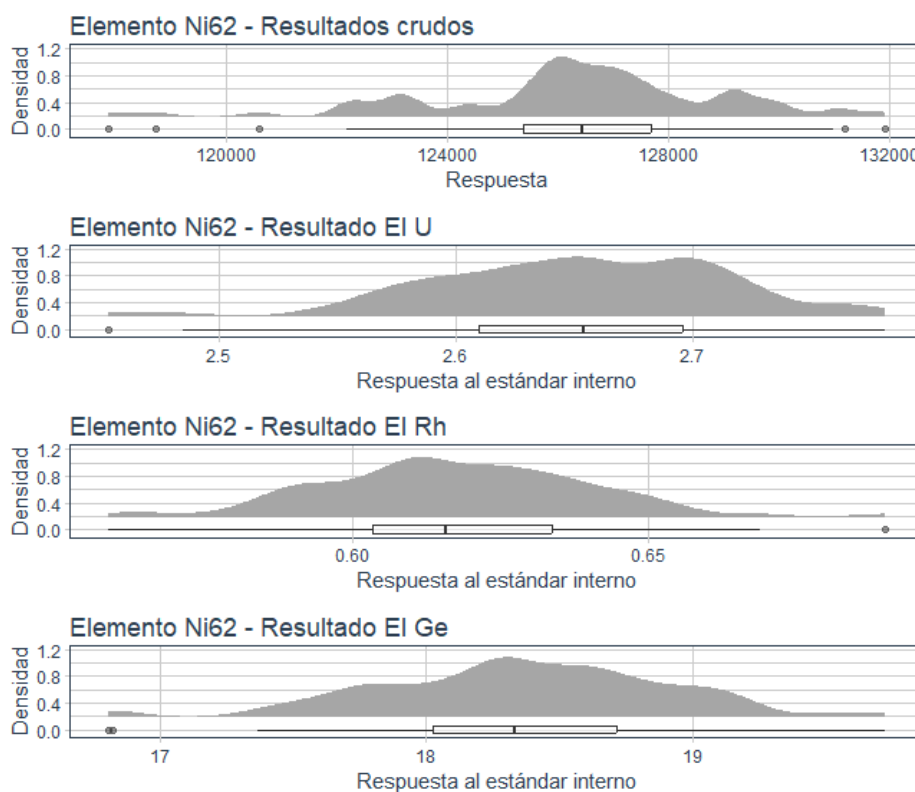
De manera adicional a la sección de resultados de este documento, se agregan los gráficos de los siguientes elementos:

- De baja precisión:  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{62}\text{Ni}$ .
- De intermedia precisión:  $^{59}\text{Co}$ ,  $^{66}\text{Zn}$ ,  $^{55}\text{Mn}$ .
- De alta precisión:  $^{25}\text{Mg}$ ,  $^{208}\text{Pb}$ .

Se debe tener en cuenta la estructura de la interpretación de la sección de resultados para poder comprender las figuras anexas:

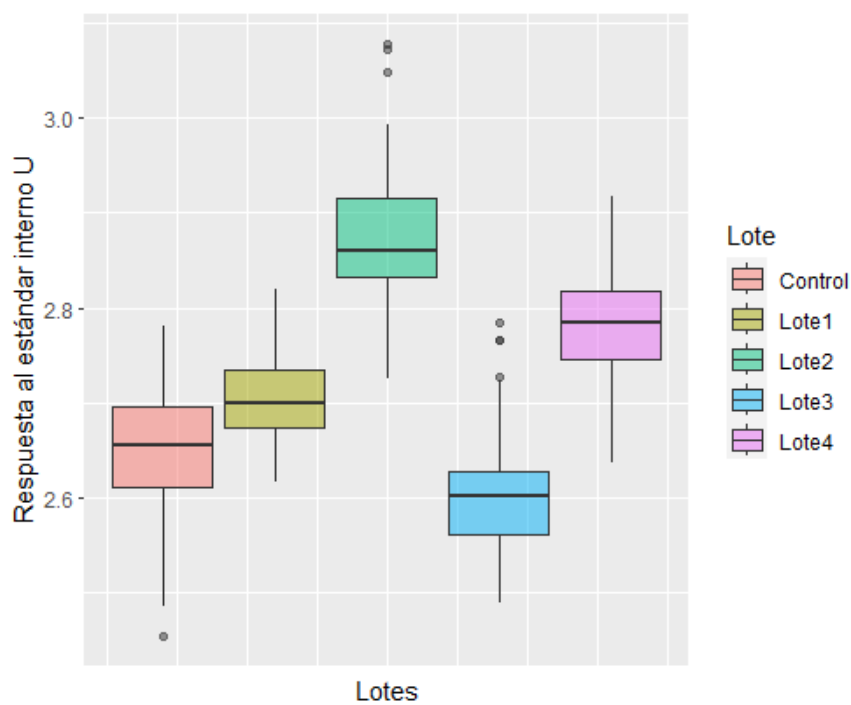
### Elementos de baja precisión: $^{62}\text{Ni}$

Figura C-1.: *Estándar Interno Seleccionados  $^{62}\text{Ni}$*



**Tabla C-1.:** *Medidas de precisión por estándar interno para  $^{62}\text{Ni}$* 

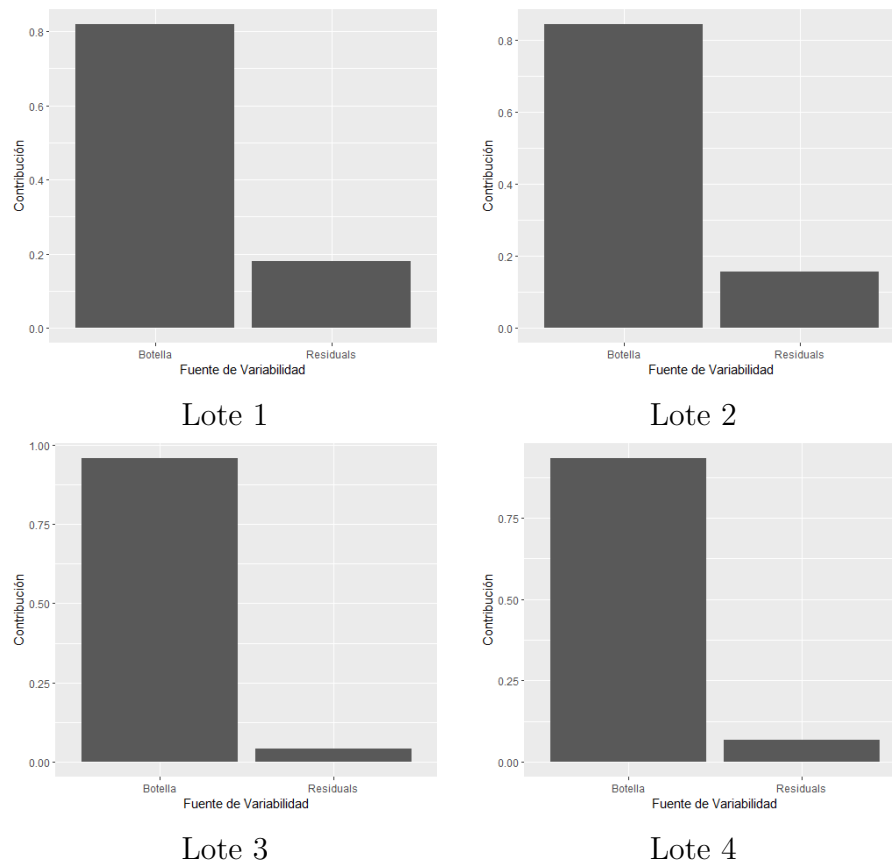
Control	CV result.	CV U	CV Rh	CV Ge
C1	2.74	2.63	2.81	3.12
C2	2.27	1.7	2.33	3.23
C3	1.75	1.71	3.86	1.98
C4	1.64	1.67	4.71	2.3
C5	1.52	1.86	2.3	1.67
C6	2.22	1.94	3.7	2.63
C7	1.18	1.35	1.67	2.12
C8	1.15	1.63	4.5	1.66
C9	2.06	2.12	3.18	3.32

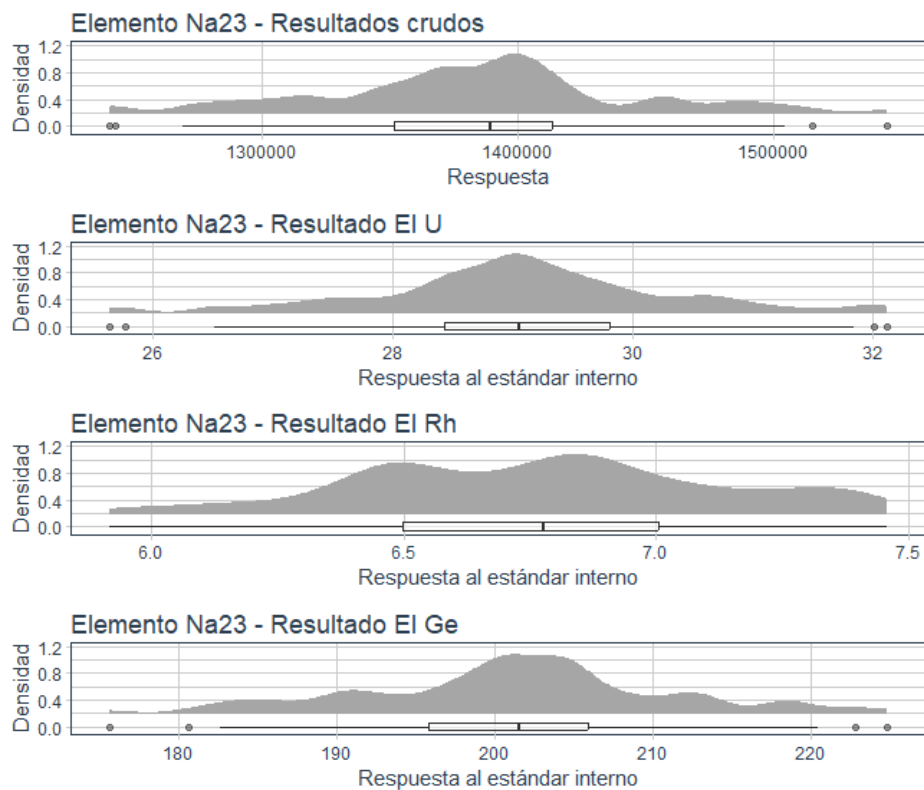
**Figura C-2.:** *Boxplot por lote - elemento  $^{62}\text{Ni}$* 

**Tabla C-2.: Estadísticas Descriptivas  $^{62}\text{Ni}$**

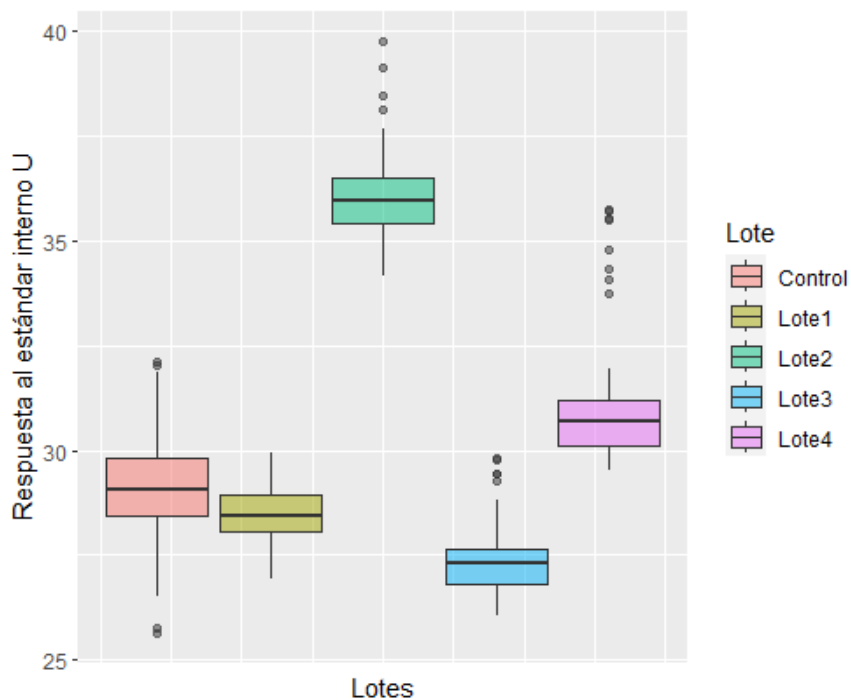
Lote	Media	Mediana	CV	Asimetría	Mínimo	Máximo
<b>Control</b>	2.65	2.65	2.38	-0.48	2.45	2.78
<b>Lote 1</b>	2.70	2.70	1.44	0.51	2.62	2.82
<b>Lote 2</b>	2.87	2.86	2.39	0.73	2.73	3.08
<b>Lote 3</b>	2.60	2.60	2.37	0.82	2.49	2.78
<b>Lote 4</b>	2.79	2.79	2.02	0.17	2.64	2.92

**Figura C-3.: Contribución a la varianza total para el elemento  $^{62}\text{Ni}$**

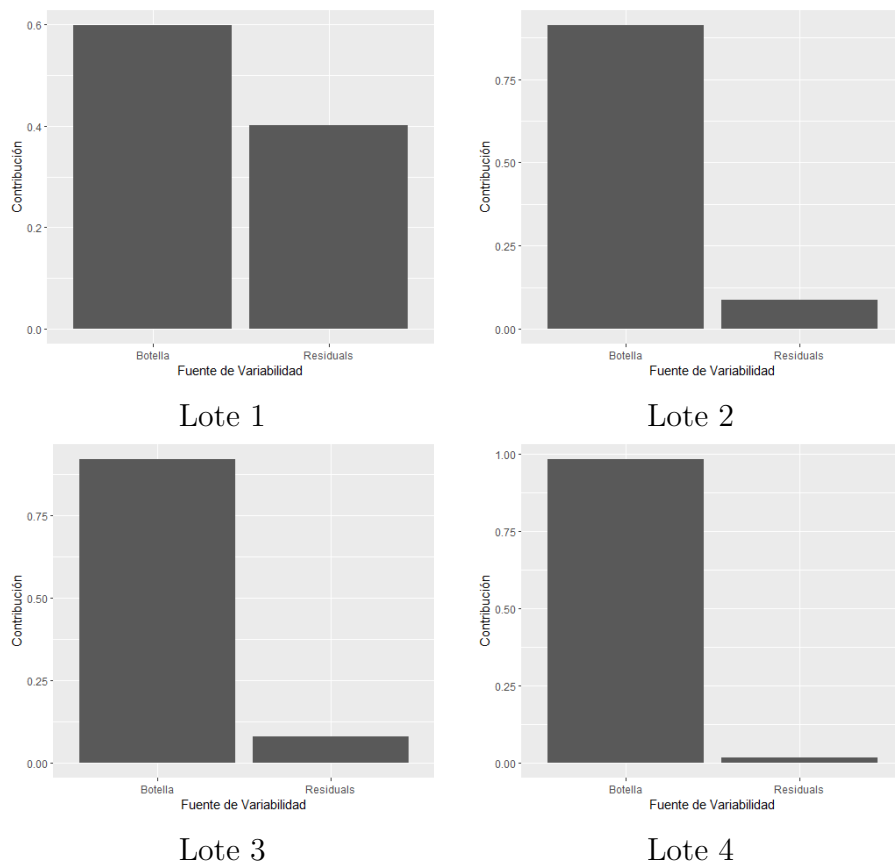


Elementos de baja precisión:  $^{23}\text{Na}$ Figura C-4.: *Estándar Interno Seleccionados  $^{23}\text{Na}$* Tabla C-3.: *Medidas de precisión por estándar interno para  $^{23}\text{Na}$* 

Control	CV result.	CV U	CV Rh	CV Ge
C1	4.78	4.94	6.5	5.41
C2	3.6	3.58	5.23	4.74
C3	3.92	4.21	4.24	3.75
C4	3.13	3.74	4.3	2.97
C5	3.04	3.43	3.86	3.93
C6	7.08	6.86	8.13	6.47
C7	4.91	4.82	5.42	5.22
C8	3.3	3.32	5.5	3.05
C9	3.11	3.11	4.29	4.6

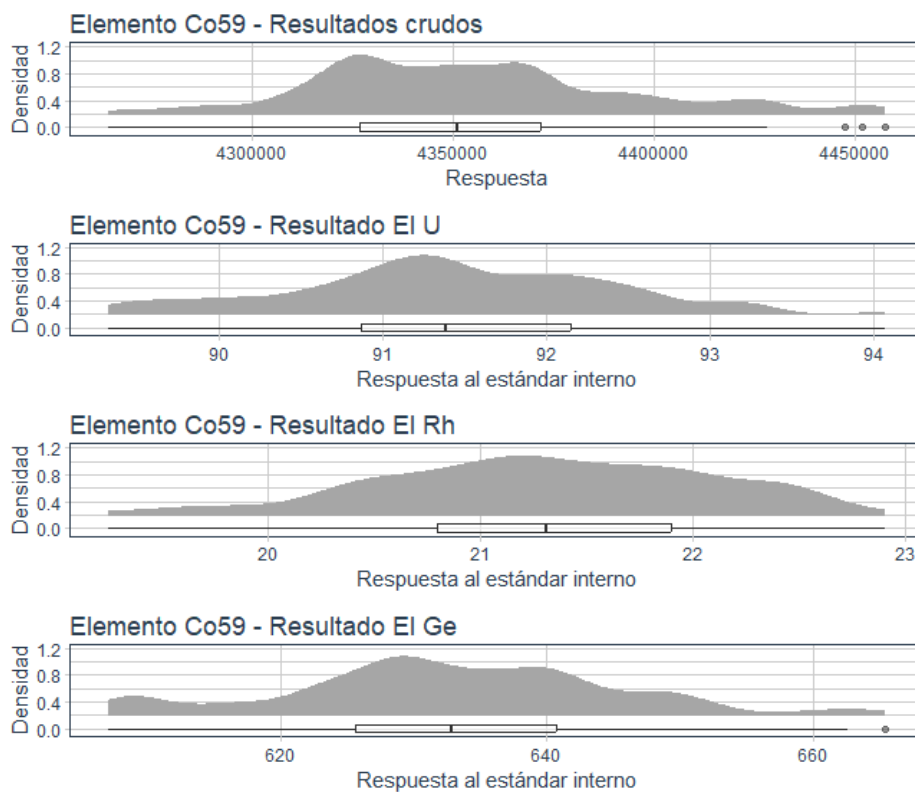
Figura C-5.: *Boxplot por lote - elemento  $^{23}\text{Na}$* Tabla C-4.: *Estadísticas Descriptivas  $^{23}\text{Na}$* 

Lote	Media	Mediana	CV	Asimetría	Mínimo	Máximo
<b>Control</b>	29.06	29.05	4.58	-0.10	25.64	32.12
<b>Lote1</b>	28.47	28.42	2.26	0.06	26.93	29.96
<b>Lote2</b>	36.02	35.95	2.95	0.83	34.15	39.75
<b>Lote3</b>	27.36	27.31	2.98	1.12	26.06	29.80
<b>Lote4</b>	31.00	30.70	4.70	2.06	29.52	35.73

**Figura C-6.:** *Contribución a la varianza total para el elemento  $^{23}\text{Na}$* 

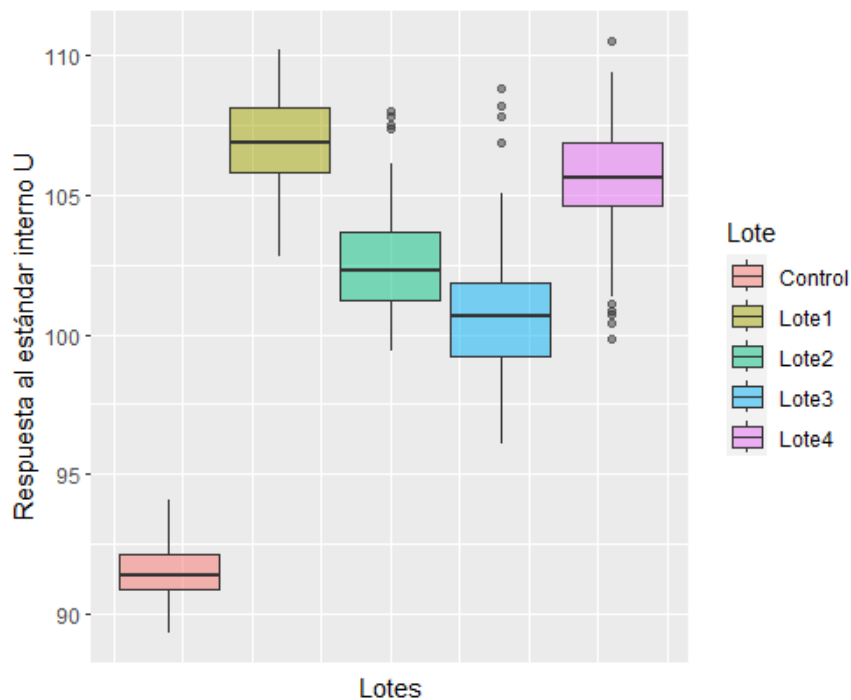
## Elementos de Intermedia Precisión: $^{59}\text{Co}$

**Figura C-7.: Estándar Interno Seleccionados  $^{59}\text{Co}$**



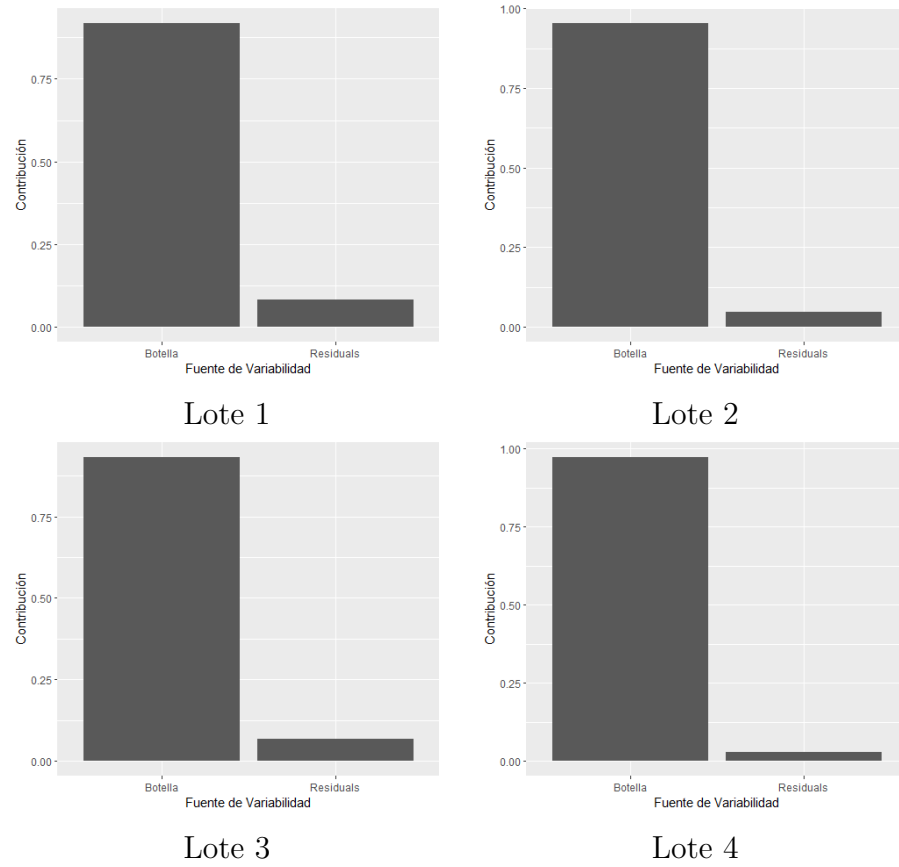
**Tabla C-5.: Medidas de precisión por estándar interno para  $^{59}\text{Co}$**

Control	CV result.	CV U	CV Rh	CV Ge
C1	0.9	1.01	2.52	1.13
C2	0.47	1.15	3.43	2.25
C3	0.79	0.98	2.95	1.73
C4	0.71	0.99	4.4	1.18
C5	0.96	1.15	2.42	2.01
C6	0.65	0.66	4.51	1.59
C7	0.54	0.73	1.19	2.3
C8	0.99	0.94	4.94	1.3
C9	0.54	0.79	3.84	2.39

Figura C-8.: *Boxplot por lote - elemento  $^{59}\text{Co}$* Tabla C-6.: *Estadísticas Descriptivas  $^{59}\text{Co}$* 

Lote	Media	Mediana	CV	Asimetría	Mínimo	Máximo
<b>Control</b>	91.42	91.38	1.09	0.04	89.33	94.07
<b>Lote 1</b>	106.82	106.89	1.52	-0.37	102.77	110.16
<b>Lote 2</b>	102.59	102.31	2.01	0.70	99.40	107.98
<b>Lote 3</b>	100.82	100.65	2.51	0.97	96.08	108.81
<b>Lote 4</b>	105.52	105.61	2.09	-0.40	99.88	110.49

Figura C-9.: Contribución a la varianza total para el elemento  $^{59}\text{Co}$



## Elementos de Intermedia Precisión: $^{66}\text{Zn}$

Figura C-10.: *Estándar Interno Seleccionados  $^{66}\text{Zn}$*

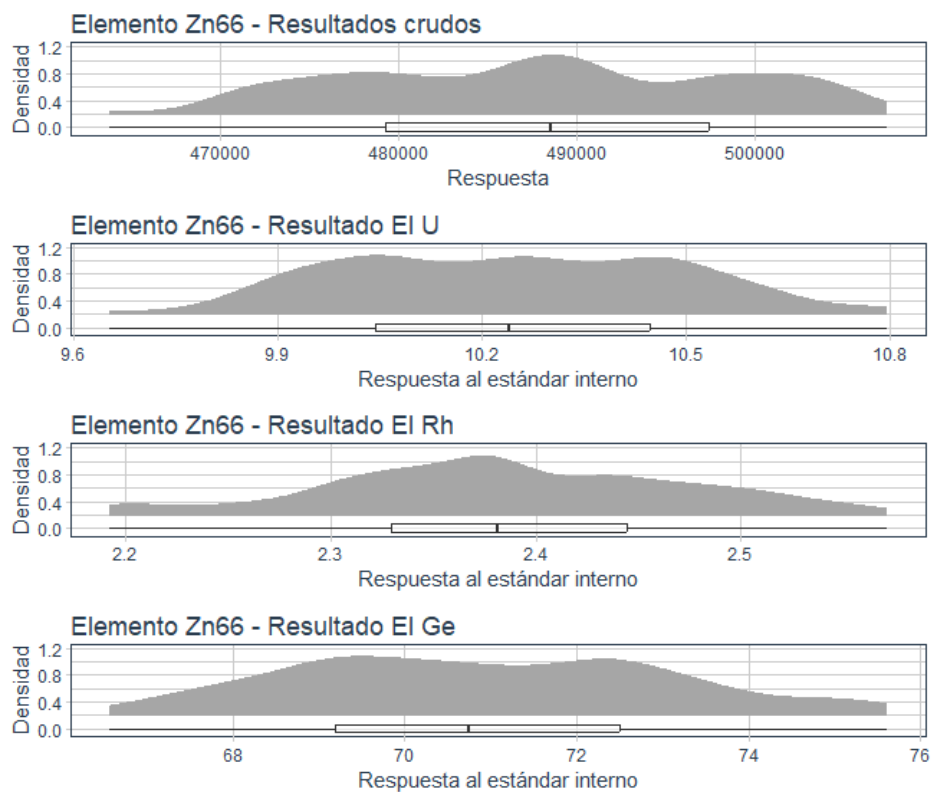


Tabla C-7.: *Medidas de precisión por estándar interno para  $^{66}\text{Zn}$*

Control	CV result.	CV U	CV Rh	CV Ge
C1	2.16	2.16	2.76	1.89
C2	1.28	1.33	3.18	2.57
C3	2.74	2.81	3.14	3.04
C4	2.2	2.2	3.35	2.38
C5	2.4	2.61	4.1	3.45
C6	1.86	2.22	4.31	2.51
C7	2.72	2.68	2.71	3.83
C8	1.8	1.77	5.06	2.35
C9	1.76	1.94	3.09	2.78

Figura C-11.: *Boxplot por lote - elemento  $^{66}\text{Zn}$*

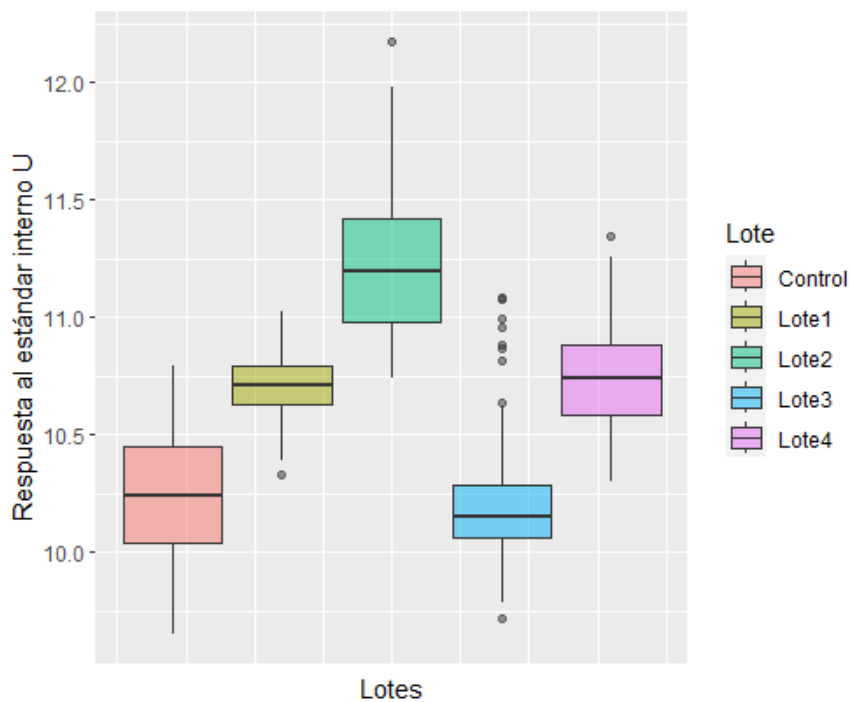
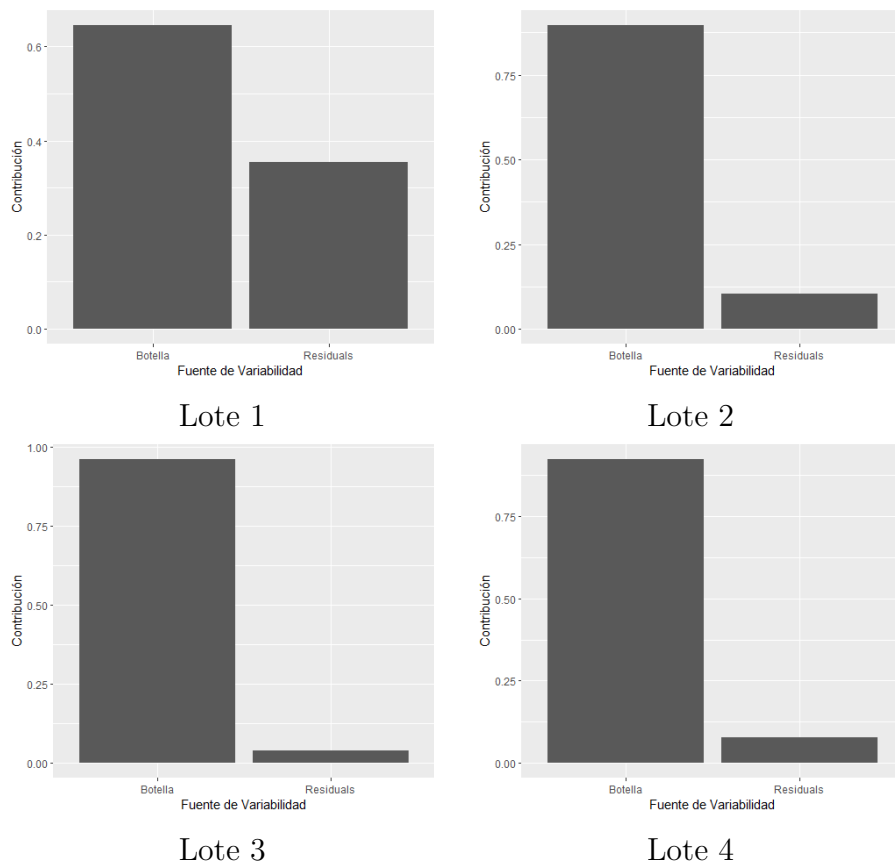


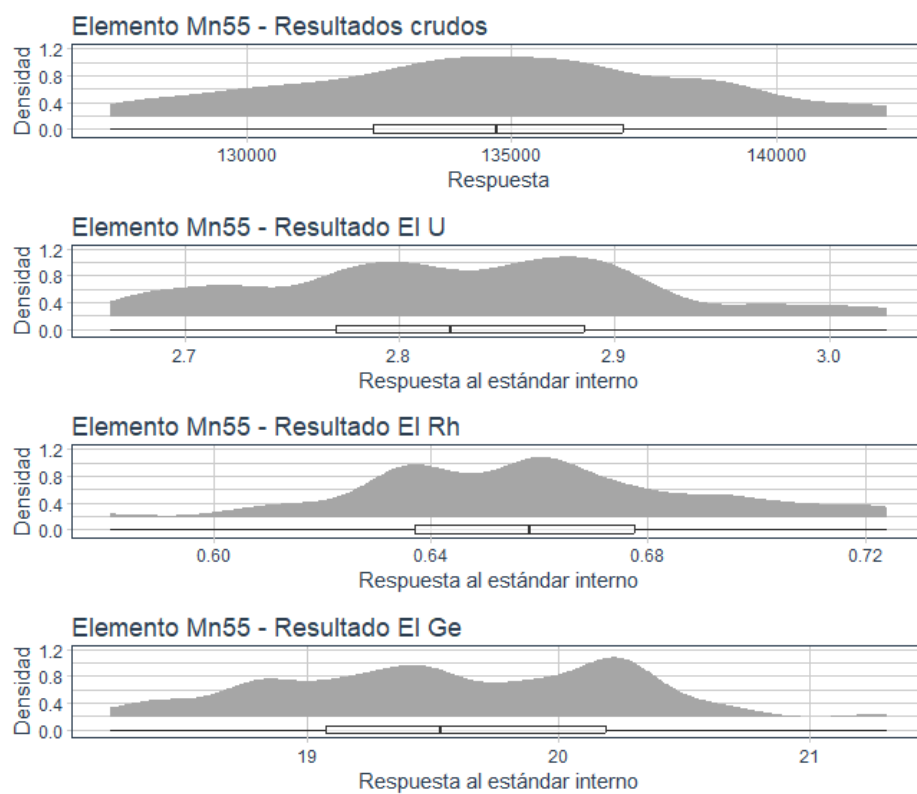
Tabla C-8.: *Estadísticas Descriptivas  $^{66}\text{Zn}$*

Lote	Media	Mediana	CV	Asimetría	Mínimo	Máximo
<b>Control</b>	10.24	10.24	2.47	0.03	9.65	10.80
<b>Lote 1</b>	10.70	10.71	1.34	-0.18	10.33	11.02
<b>Lote 2</b>	11.24	11.20	2.70	0.65	10.74	12.17
<b>Lote 3</b>	10.21	10.15	2.86	1.37	9.72	11.09
<b>Lote 4</b>	10.75	10.74	2.12	0.39	10.30	11.34

**Figura C-12.:** *Contribución a la varianza total para el elemento  $^{66}\text{Zn}$* 

**Elemento de Intermedia Precisión:  $^{55}\text{Mn}$**

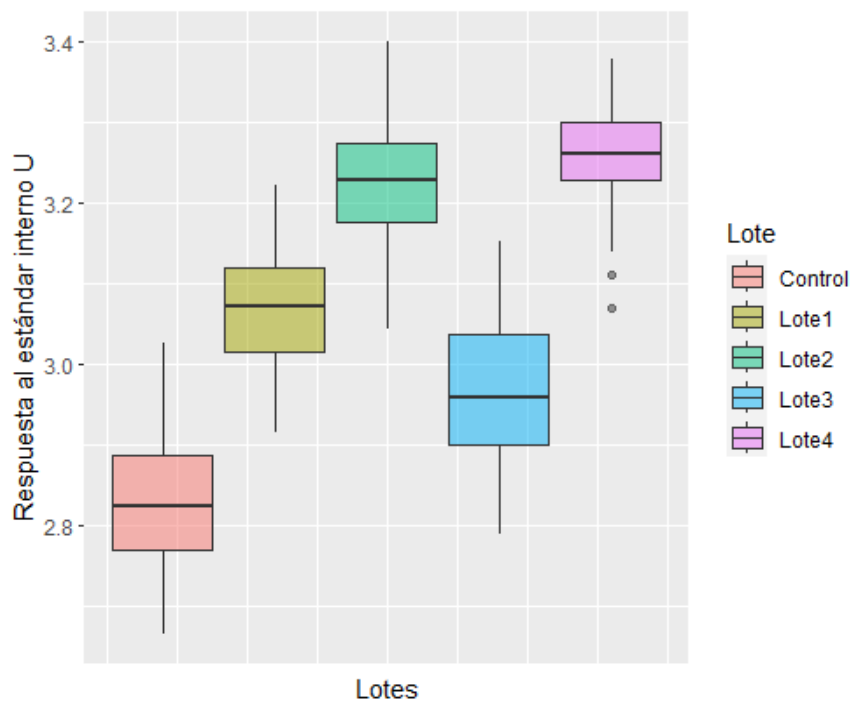
**Figura C-13.: Estándar Interno Seleccionados  $^{55}\text{Mn}$**



**Tabla C-9.: Medidas de precisión por estándar interno para  $^{55}\text{Mn}$**

Control	CV result.	CV U	CV Rh	CV Ge
C1	1.6	1.77	2.46	1.94
C2	1.3	1.97	4	2.24
C3	2.25	2.42	3.52	3.1
C4	1.72	0.97	4.93	1.71
C5	1.98	1.95	3.32	2.89
C6	2.3	2.29	5.64	2.79
C7	1.64	1.56	2.08	2.54
C8	2.37	2.3	3.65	2.36
C9	1.62	1.79	4.27	2.9

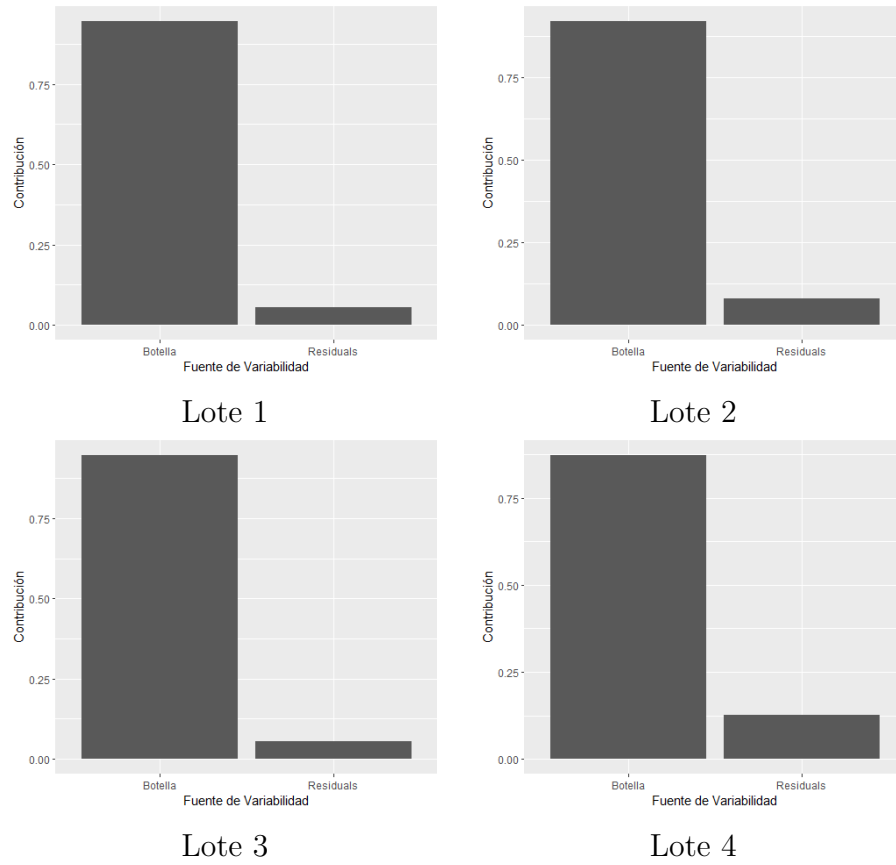
**Figura C-14.:** *Boxplot por lote - elemento  $^{55}\text{Mn}$*

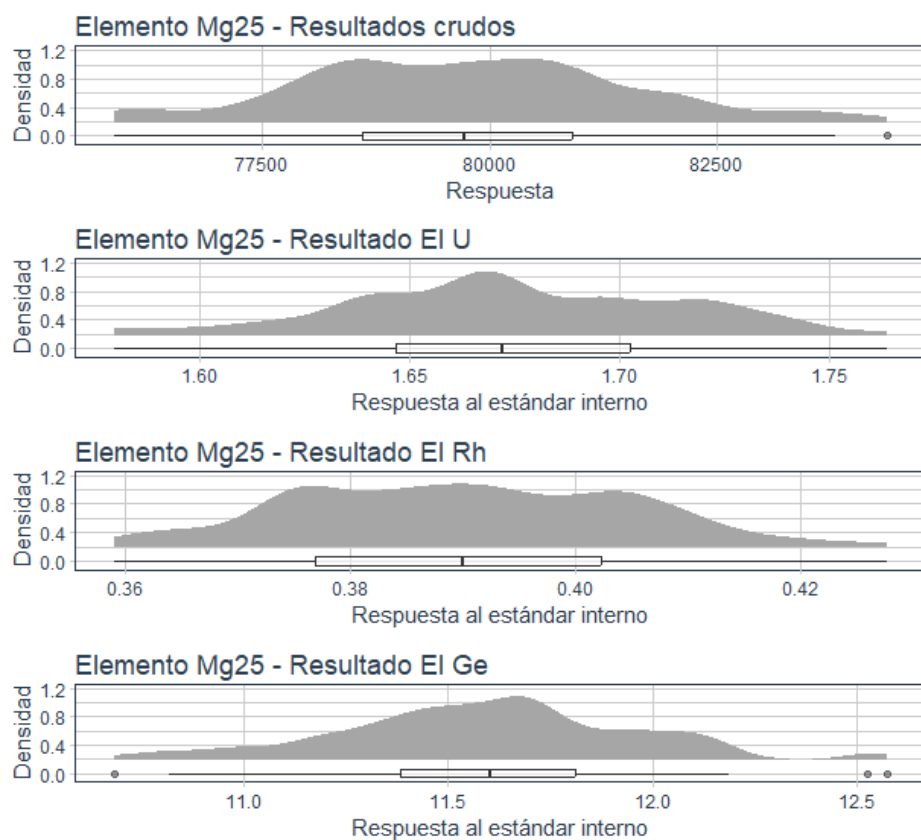


**Tabla C-10.:** *Estadísticas Descriptivas  $^{55}\text{Mn}$*

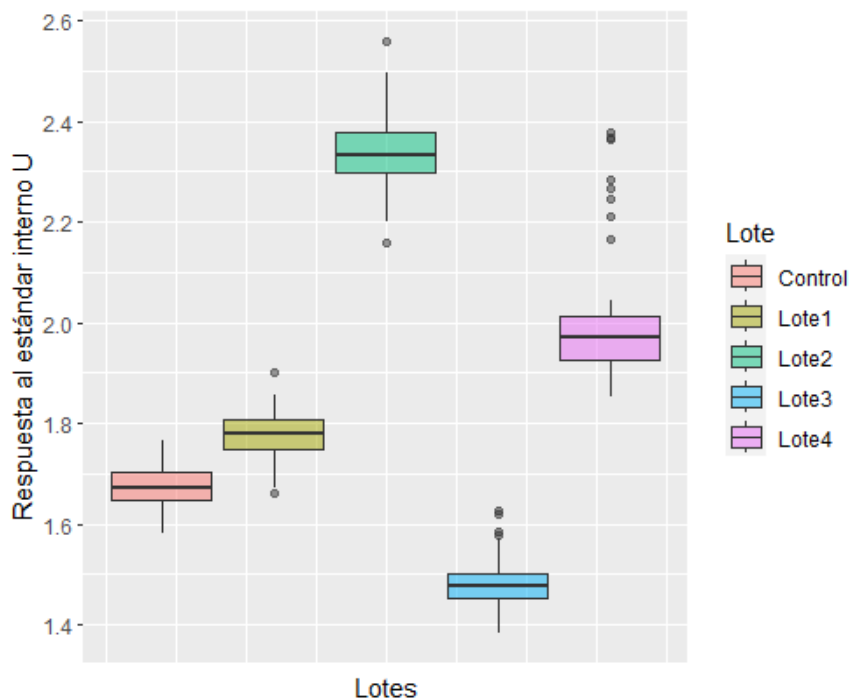
Lote	Media	Mediana	CV	Asimetría	Mínimo	Máximo
<b>Control</b>	2.83	2.82	3.03	0.13	2.67	3.03
<b>Lote 1</b>	3.07	3.07	2.42	0.02	2.92	3.22
<b>Lote 2</b>	3.22	3.23	2.55	-0.38	3.04	3.40
<b>Lote 3</b>	2.97	2.96	2.80	0.15	2.79	3.15
<b>Lote 4</b>	3.26	3.26	1.86	-0.31	3.07	3.38

Figura C-15.: Contribución a la varianza total para el elemento  $^{55}\text{Mn}$

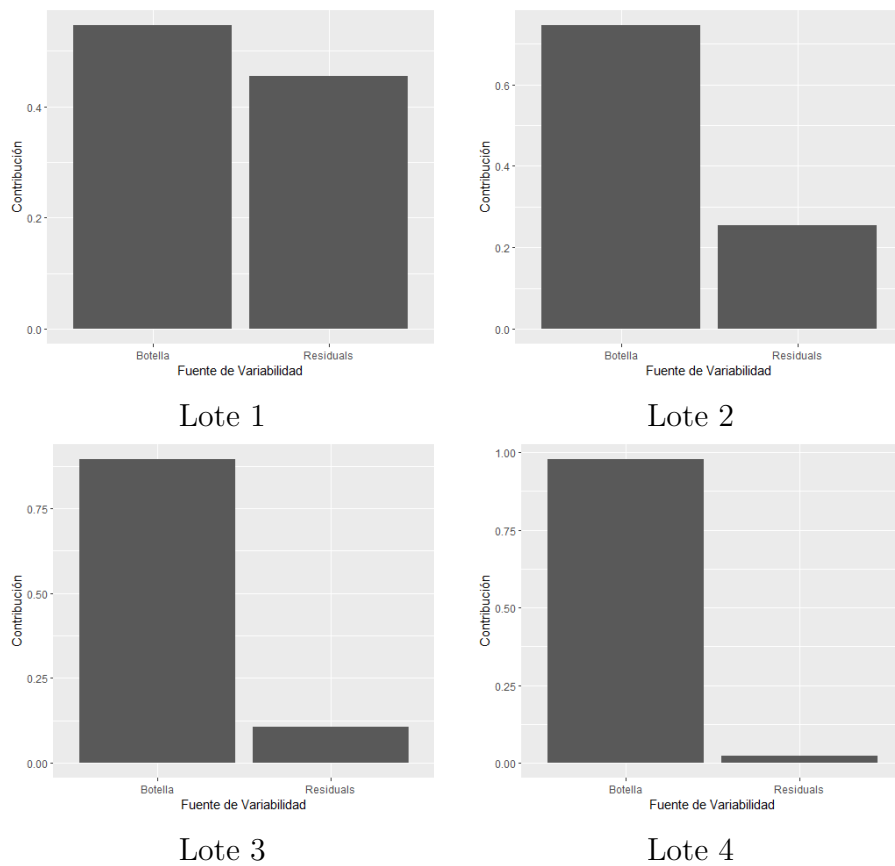


Elementos de alta precisión:  $^{25}\text{Mg}$ Figura C-16.: *Estándar Interno Seleccionados  $^{25}\text{Mg}$* Tabla C-11.: *Medidas de precisión por estándar interno para  $^{25}\text{Mg}$* 

Control	CV result.	CV U	CV Rh	CV Ge
C1	3.23	3.03	4.2	3.61
C2	2.37	2.37	2.81	3.52
C3	2.03	1.89	2.35	2.83
C4	1.86	1.9	4.63	2.29
C5	1.49	1.96	3.74	1.54
C6	1.49	1.35	4.13	2
C7	2.99	3.16	3.22	4.8
C8	1.07	1.28	4.56	1.4
C9	1.8	1.93	3.39	3.1

Figura C-17.: *Boxplot por lote - elemento  $^{25}\text{Mg}$* Tabla C-12.: *Estadísticas Descriptivas  $^{25}\text{Mg}$* 

Lote	Media	Mediana	CV	Asimetría	Mínimo	Máximo
<b>Control</b>	1.67	1.67	2.38	-0.13	1.58	1.76
<b>Lote 1</b>	1.78	1.78	2.53	-0.20	1.66	1.90
<b>Lote 2</b>	2.34	2.33	3.06	0.38	2.16	2.56
<b>Lote 3</b>	1.48	1.48	3.19	0.84	1.38	1.63
<b>Lote 4</b>	1.99	1.97	5.63	1.97	1.85	2.38

**Figura C-18.:** *Contribución a la varianza total para el elemento  $^{25}\text{Mg}$* 

Elementos de alta precisión:  $^{208}\text{Pb}$

Figura C-19.: *Estándar Interno Seleccionados*  $^{208}\text{Pb}$

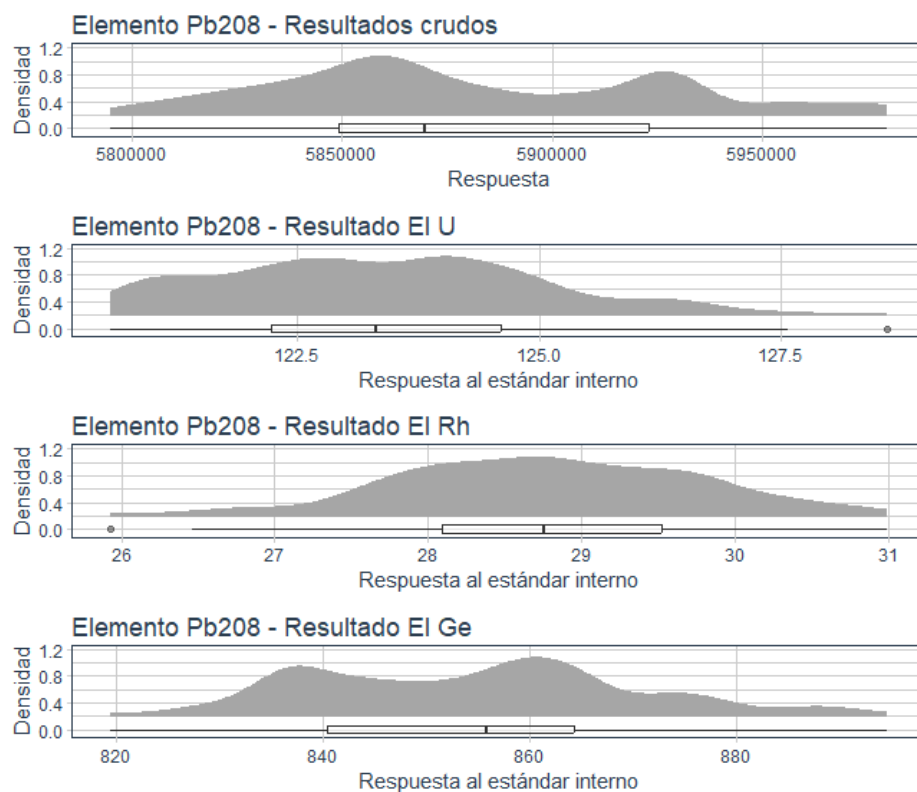
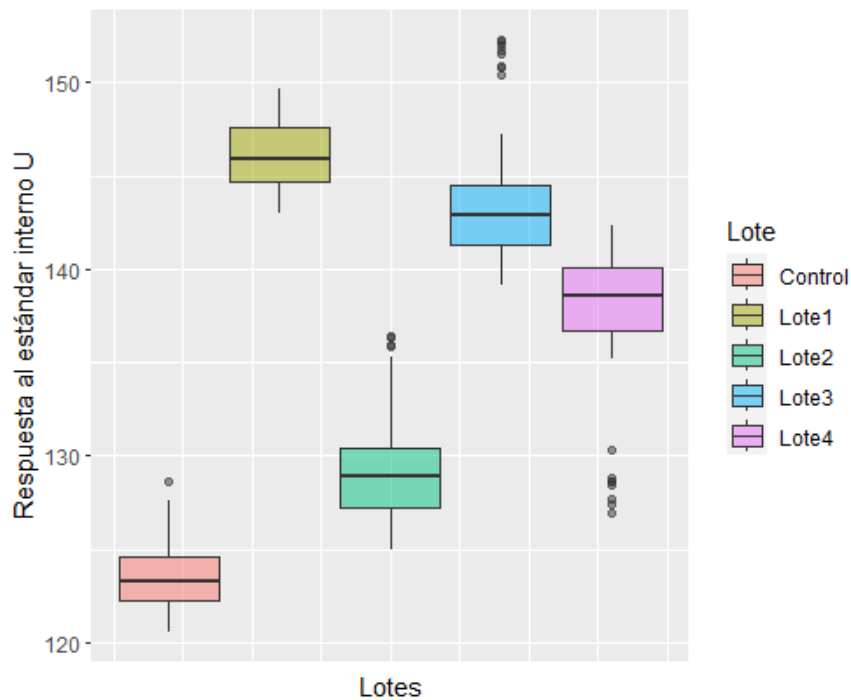


Tabla C-13.: *Medidas de precisión por estándar interno para*  $^{208}\text{Pb}$

Control	CV result.	CV U	CV Rh	CV Ge
C1	0.31	0.5	2.21	1.02
C2	0.2	0.93	3.37	2.08
C3	0.32	0.59	2.35	1.59
C4	0.37	0.92	4.41	1.09
C5	0.56	0.82	2.71	2.04
C6	0.48	0.81	4.63	1.57
C7	0.35	0.54	1.29	2.11
C8	0.38	0.9	4.42	1.01
C9	0.26	0.44	3.48	2.23

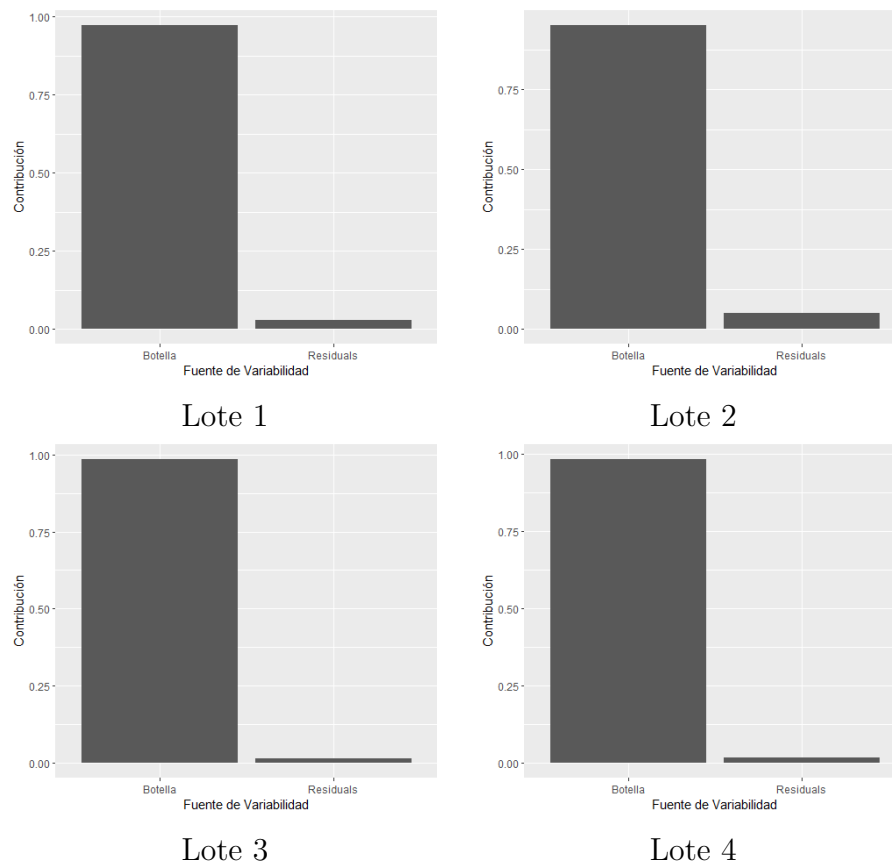
**Figura C-20.: Boxplot por lote - elemento  $^{208}\text{Pb}$**



**Tabla C-14.: Estadísticas Descriptivas  $^{208}\text{Pb}$**

Lote	Media	Mediana	CV	Asimetría	Mínimo	Máximo
<b>Control</b>	123.45	123.31	1.42	0.50	120.57	128.59
<b>Lote 1</b>	146.03	145.91	1.18	0.00	142.94	149.62
<b>Lote 2</b>	129.21	128.90	2.13	1.03	124.94	136.42
<b>Lote 3</b>	143.46	142.86	2.25	1.36	139.12	152.26
<b>Lote 4</b>	137.76	138.59	2.65	-1.57	126.92	142.31

Figura C-21.: Contribución a la varianza total para el elemento  $^{208}\text{Pb}$



## Resultados del modelo

En las tablas C-15, C-16 y C-17 se pueden observar las estimaciones del modelo alternativo, las cuantificadas a través del ANOVA y del Dersimonian-Laird.

## Comparación de incertidumbres

En las tablas C-20 y C-21 se puede observar las estimaciones de las incertidumbres relativas de los otros elementos seleccionados.

Tabla C-15.: Resultados modelos Lote 1

Elem.	Modelo Alternativo					ANOVA					DL
	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_r^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_r^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\sigma}_r^2$		
<sup>23</sup> Na	28.4235 [28.2811;29.484]	0.1048 [0.0592;0.4524]	0.3549 [0.3325;0.819]	-0.609 [-1.4132;0.2695]	28.4737	0.0239	0.3916	0.0622	0.1515		
<sup>62</sup> Ni	2.7192 [2.637;4.0888]	0.0004 [0;0.4288]	0.0009 [0;0.7563]	1.2775 [0.1257;2.1589]	2.7038	0.0005	0.0011	0.5114	0.0003		
<sup>59</sup> Co	106.4238 [105.9887;108.5947]	1.5439 [1.001;2.1304]	0.9303 [0.8941;1.5491]	-0.4195 [-1.2353;0.7988]	106.8177	1.5540	1.2206	-0.369	0.9111		
<sup>66</sup> Zn	10.6795 [10.5934;11.6572]	0.0039 [0.0019;0.5848]	0.0163 [0.0046;0.7661]	-0.538 [-1.4333;0.325]	10.7049	0.00193	0.0188	0.9111	0.0071		
<sup>55</sup> Mn	3.0651 [2.9322;4.1931]	0.0042 [0;0.3358]	0.0013 [0.0003;0.8032]	-0.0828 [-0.7221;0.8631]	3.0694	0.00394	0.00191	1.4707	0.0014		
<sup>25</sup> Mg	1.8018 [1.737;3.3029]	0.0132 [0;0.6379]	0.0844 [0.0599;0.625]	0.1071 [-0.8811;1.0171]	1.7778	0.00005	0.0019	-0.1958	0.0071		
<sup>208</sup> Pb	147.5834 [146.7406;149.2031]	2.4487 [2.0867;2.6028]	0.2825 [0.2413;1.0114]	0.4117 [-0.1895;1.4056]	146.032	2.578	0.6074	0.0024	1.4707		

Tabla C-16.: Resultados modelos Lote 2

Elem.	Modelo Alternativo					ANOVA					DL	
	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_\tau^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_\tau^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\sigma}_\tau^2$	$\hat{\sigma}_e^2$		$\hat{\alpha}$
<sup>23</sup> Na	37.1953 [36.2005;38.5928]	0.8809 [1.1364;1.1461]	0.4198 [0.3694;1.3084]	1.065 [-0.3275;2.0615]	36.0197	0.6411	0.5448	0.8285	0.6411	0.5448	0.8285	0.207
<sup>62</sup> Ni	2.9041 [2.8394;4.3855]	0.001 [0;0.4092]	0.0026 [0.0009;1.0406]	2.0263 [1.0971;3.0184]	2.8713	0.0017	0.00314	0.7255	0.0017	0.00314	0.7255	0.0009
<sup>59</sup> Co	103.5774 [102.3606;104.5064]	2.4681 [2.1105;3.3626]	0.8597 [0.8132;1.7591]	0.894 [-0.1408;1.6442]	102.592	3.2349	1.3101	0.699	3.2349	1.3101	0.699	2.0088
<sup>66</sup> Zn	11.3376 [11.3181;12.5983]	0 [0;0.2034]	0	1.9637 [0.9373;2.7739]	11.2378	0.047	0.0493	2.0088	0.047	0.0493	2.0088	0.022
<sup>55</sup> Mn	3.1834 [3.093;4.2528]	0.0031 [0.0008;0.9179]	0.0023 [0.0005;0.7084]	-0.9222 [-1.8979;0.0628]	3.2193	0.00402	0.0031	8.9344	0.00402	0.0031	8.9344	0.0028
<sup>25</sup> Mg	2.3686 [2.3481;3.5706]	0.0008 [0.0009;0.3951]	0.0036 [0.0011;0.6424]	1.7883 [0.8855;2.5571]	2.3416	0.0010	0.0042	0.3786	0.0010	0.0042	0.3786	0.0318
<sup>208</sup> Pb	131.2429 [130.8589;132.3669]	3.2734 [3.2071;4.2255]	1.6253 [1.6032;2.5383]	1.7982 [1.0425;2.6666]	129.2129	5.6658	2.4311	1.032	5.6658	2.4311	1.032	8.9344

Tabla C-17.: Resultados modelos Lote 3

Elem.	Modelo Alternativo					ANOVA					DL
	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_r^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_r^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\sigma}_r^2$		
<sup>23</sup> Na	28.1081 [27.6946;29.4677]	0.2804 [0.379;0.5575]	0.2313 [0.2157;0.9129]	1.1249 [0.0282;2.9042]	27.3588	0.3973	0.3045	1.124	0.1123		
<sup>62</sup> Ni	2.9511 [0.3252;10.6346]	0.0017 [0.0008;3.5894]	0.0007 [0.0004;9.1294]	1.4919 [-9.2818;9.2006]	2.6041	0.0029	0.00111	0.8157	0.0016		
<sup>59</sup> Co	102.2011 [101.2772;103.5025]	2.5045 [2.3517;3.8698]	2.8903 [2.8051;3.6604]	1.5016 [0.5043;2.5151]	100.8157	4.153	2.629	0.9667	1.3963		
<sup>66</sup> Zn	10.4858 [10.2831;11.8565]	0.0369 [0;0.4121]	0.0137 [0.0012;0.9645]	1.7751 [0.7621;2.9074]	10.2052	0.0686	0.0227	1.3963	0.0323		
<sup>55</sup> Mn	2.9707 [2.8949;4.0674]	0.0052 [0.0022;0.5486]	0.0017 [0;0.8876]	0.0892 [-1.2195;1.0232]	2.9656	0.0049	0.0024	8.829	0.0029		
<sup>25</sup> Mg	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	1.4803	0.00113	0.0012	0.844	0.0336		
<sup>208</sup> Pb	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	143.4649	10.007	1.2683	1.3551	8.829		

Tabla C-18.: Resultados modelos Lote 4

Elem.	Modelo Alternativo					ANOVA					DL	
	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_\tau^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}_\tau^2$	$\hat{\sigma}_e^2$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\sigma}_\tau^2$	$\hat{\sigma}_e^2$		$\hat{\alpha}$
<sup>23</sup> Na	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	31.0029	2.0232	0.2782	2.0589	0.2782	0.2782	2.0589	0.454
<sup>62</sup> Ni	2.8092 [2.7519;4.9139]	0.0017 [0.0001;0.445]	0.0009 [0.0008;0.8276]	0.7723 [-0.1448;1.9996]	2.7863	0.0021	0.0013	0.1694	0.0013	0.0013	0.1694	0.0009
<sup>59</sup> Co	104.7202 [103.9367;107.257]	3.7481 [2.3654;4.1164]	0.4924 [0.3796;1.4297]	-0.5443 [-1.5493;0.6169]	105.5192	4.2403	0.9854	-0.399	0.9854	0.9854	-0.399	2.5008
<sup>66</sup> Zn	11.0326 [10.7781;12.3452]	0.0431 [0.0009;0.4093]	0.0749 [0.0527;1.2295]	0.5649 [-0.3292;2.0266]	10.7512	0.0317	0.0231	2.5008	0.0231	0.0231	2.5008	0.0166
<sup>55</sup> Mn	3.266 [3.1969;4.453]	0.0019 [0.0008;0.4696]	0.0018 [0.0012;0.9027]	0.1704 [-0.7552;1.7148]	3.2602	0.00162	0.00221	7.9609	0.00162	0.00221	7.9609	0.001
<sup>25</sup> Mg	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	1.9911	0.01143	0.0021	1.9689	0.01143	0.0021	1.9689	0.1069
<sup>208</sup> Pb	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	NO CONVERGE	137.7587	12.6572	1.792	-1.5699	12.6572	1.792	-1.5699	7.9609

**Tabla C-19.:** Coeficiente de asimetría - Re-parametrización skew-normal

Elem.	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4
Ca44	0.0004	0.0611	0.2904	0.0006
Cr53	0.0000	0.2767	0.0436	0.0297
Tl203	0.0690	0.0120	NO	0.0063
Na23	0.0123	0.0740	0.0862	NO
Ni62	0.1205	0.3116	0.1738	0.0276
Co59	0.0031	0.0440	0.1763	0.0082
Zn66	0.0079	0.2960	0.2477	0.0094
Mn55	0.0000	0.0484	0.00001	0.0001
Mg25	0.0000	0.2511	NO	NO
Pb208	0.0029	0.2537	NO	NO

**Tabla C-20.:** *Estimación de Incertidumbre relativa Lote 1 y Lote 2*

lot.	Elemento	u % <sub>M.A</sub>	u % <sub>ANOVA</sub>	u % <sub>DL</sub>	Incert. esperada
1	<sup>23</sup> Na	1.14 %	0.54 %	1.37 %	0 %
	<sup>62</sup> Ni	0.74 %	0.81 %	0.64 %	
	<sup>59</sup> Co	1.17 %	1.17 %	0.89 %	
	<sup>66</sup> Zn	0.58 %	0.41 %	0.79 %	
	<sup>55</sup> Mn	2.11 %	2.05 %	1.22 %	
	<sup>25</sup> Mg	6.38 %	0.40 %	4.74 %	
	<sup>208</sup> Pb	1.06 %	1.10 %	0.83 %	
2	<sup>23</sup> Na	2.52 %	2.22 %	1.26 %	0.501 %
	<sup>62</sup> Ni	1.09 %	1.45 %	1.04 %	
	<sup>59</sup> Co	1.52 %	1.75 %	1.38 %	
	<sup>66</sup> Zn	0.00 %	1.93 %	1.32 %	
	<sup>55</sup> Mn	1.75 %	1.97 %	1.64 %	
	<sup>25</sup> Mg	1.19 %	1.36 %	7.62 %	
	<sup>208</sup> Pb	1.38 %	1.84 %	2.31 %	

**Tabla C-21.:** *Estimación de Incertidumbre relativa lote 3 y lote 4*

lot.	Elemento	u % <sub>M.A</sub>	u % <sub>ANOVA</sub>	u % <sub>DL</sub>	Incert. esperada
3	<sup>23</sup> Na	1.88 %	2.30 %	1.22 %	0.853 %
	<sup>62</sup> Ni	1.40 %	2.10 %	1.54 %	
	<sup>59</sup> Co	1.55 %	2.02 %	1.17 %	
	<sup>66</sup> Zn	1.83 %	2.57 %	1.76 %	
	<sup>55</sup> Mn	2.43 %	2.37 %	1.82 %	
	<sup>25</sup> Mg	NO	2.27 %	12.38 %	
	<sup>208</sup> Pb	NO	2.20 %	2.07 %	
4	<sup>23</sup> Na	NO	4.59 %	2.17 %	1.533 %
	<sup>62</sup> Ni	1.47 %	1.63 %	1.08 %	
	<sup>59</sup> Co	1.85 %	1.95 %	1.50 %	
	<sup>66</sup> Zn	1.88 %	1.66 %	1.20 %	
	<sup>55</sup> Mn	1.33 %	1.23 %	0.97 %	
	<sup>25</sup> Mg	NO	5.37 %	16.42 %	
	<sup>208</sup> Pb	NO	2.58 %	2.05 %	

# Bibliografía

- Acevedo A., V. J. (2019). *Implementación De Los Métodos Cuasi-Newton*. PhD thesis, BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA.
- Ahumada-Forigua, Diego A and Soto-Morales, L. L., Morales-Erazo, L. V., and Abella-Gamba, J. P. (2019). Desarrollo de un material de referencia certificado para análisis elemental de agua potable. *Revista Colombiana de Química*, 48(3):36–44.
- Alarcón-Corredor and Marino, O. (2009). Los elementos traza. *Revista Médica de la extensión Portuguesa*, 4(3):107–124.
- Arenas, F., Martínez, H. J., and Pérez, R. (2016). Structured bfgs method for the estimation of the maximum likelihood. *Revista de Ciencias*, 20(2):39–54.
- Arganis Juárez, M. L., Fuentes Mariles, O. A., Domínguez Mora, R., Fuentes Mariles, G. E., and Rodríguez Vázquez, K. (2015). Maximización de la función de verosimilitud de distribuciones de probabilidad usando algoritmos genéticos. *Ingeniería del agua*, 19(1):17–29.
- Azzalini, A. (1985). A class of distributions which includes the normal ones. *Scandinavian journal of statistics*, pages 171–178.
- Azzalini, A. and Capitanio, A. (1999). Statistical applications of the multivariate skew normal distribution. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 61(3):579–602.
- Baquela, E. and Redchuk, A. (2013). Optimización matemática con r.
- Biagini, R., Dersch, R., De Felice, P., Jerome, S., Perkin, E., Pona, C., De Sanoit, J., and Woods, M. (1995). Homogeneity testing of spiked reference materials. *Science of the total environment*, 173:267–274.
- Centro Español de Metrología (2012). Vocabulario Internacional de Metrología Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados. Documento internacional.
- Cornell, J. E., Mulrow, C. D., R, L., Stack, C. B., Meibohm, A. R., Guallar, E., and Goodman, S. N. (2014). Random-effects meta-analysis of inconsistent effects: a time for change. *Annals of Internal Medicine*, 160:267–270.
- Dos Santos, A. M. P., Dos Santos, L. O., Brandao, G. C., Leao, D. J., Bernedo, A. V. B., Lopes, R. T., and Lemos, V. A. (2015). Homogeneity study of a corn flour laboratory reference material candidate for inorganic analysis. *Food Chemistry*, 178:287–291.

- Díaz Sanchez, L. (2021). Monte carlo simulation: Methods and applications.
- Ellison, S. L. and Botha, A. (2018). Principles for the assessment of homogeneity and stability in the new iso guide 35: 2017. *Accreditation and Quality Assurance*, 23(1):47–51.
- Fietzke, J. et al. (2008). An alternative data acquisition and evaluation strategy for improved isotope ratio precision using la-mc-icp-ms applied to stable and radiogenic strontium isotopes in carbonates. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 23:955–961.
- Guía 35 (2017) (2017). ISO Guide35:2017, Materiales de Referencia - Guía para la caracterización y Evaluación de homogeneidad y estabilidad. Documento internacional.
- Gómez Mejía, A. (2020). Modelo de máxima verosimilitud. *Libre Empresa*, 17:121–138.
- Harford, A. J., Mooney, T. J., Trenfield, M. A., and Van Dam, R. A. (2015). Manganese toxicity to tropical freshwater species in low hardness water. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 34(12):2856–2863.
- Horwitz, W. and Albert, R. (2006). The horwitz ratio (horrat): a useful index of method performance with respect to precision. *Journal of AOAC International*, 89(4):1095–1109.
- Jiménez Luna, J. (2015). Métodos monte carlo basados en cadenas de markov.
- Kuehl, R. (2000). *Principios estadísticos para el diseño y análisis de investigaciones*.
- Kyun-Gmee, L., Yong-Keun, S., Jin-Sook, L., Tai-Min, N., and Hee-Soo, L. (2011). Comparative analysis on homogeneity of pb and cd in epoxy molding compounds. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, 21:s160–s164.
- Lindahl, P., Olszewski, G., and Eriksson, M. (2021). Performance and optimisation of triple quadrupole icp-ms for accurate measurement of uranium isotopic ratios. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 36:2164–2172.
- Linsinger, T. P. (2020). Evaluation of crm homogeneity in cases of insufficient method repeatability: comparison of bayesian analysis with substitutes for anova based estimates. *Analytica Chimica Acta: X*, page 100049.
- Linsinger, T. P., Pauwels, J., Van der Veen, A. M., Schimmel, H., and Lamberty, A. (2001). Homogeneity and stability of reference materials. *Accreditation and Quality Assurance*, 6(1):20–25.
- May, T. W. and Wiedmeyer, R. H. (1998). A table of polyatomic interferences in icp-ms. *Atomic Spectroscopy*, 19(5):150–155.
- Meneses, C. A. P. and Echeverri, M. G. (2007). Optimización multiobjetivo usando un algoritmo genético y un operador elitista basado en un ordenamiento no-dominado (nsga-ii). *Scientia et Technica*, 1(35).

- MJ Rios-Lugo, H. M. (2020). Fundamentos teóricos de icp-ms y su importancia en el análisis de elementos tóxicos en agua subterránea. *Revista de Divulgación*, 14(8):4–15. ISSN: 2448-766X.
- Moral de la Rubia, J. (2022). Una medida de asimetría unidimensional para variables cualitativas. *Revista de Psicología (PUCP)*, 40(1):519–551.
- Naderi, M., Mirfarah, E., Bernhardt, M., and Chen, D.-G. (2020). Semiparametric inference for the scale-mixture of normal partial linear regression model with censored data. *arXiv preprint arXiv:2011.07559*.
- Newman, K., Freedman, P. A., Williams, J., Belshaw, N. S., and Halliday, A. N. (2009). High sensitivity skimmers and non-linear mass dependent fractionation in icp-ms. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 24(6):742–751.
- Olivares, I. R. B. et al. (2018). Trends in developments of certified reference materials for chemical analysis-focus on food, water, soil, and sediment matrices. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 100:53–64.
- Olivares Pacheco, J. (2005). Simulación de distribuciones skew con dominio agotado [conjunto]. Master's thesis, UNIVERSIDAD DE ATACAMA, .
- Oviedo Millones, T. S. (2013). Significado de la asimetría estadística en los alumnos de economía de la unac.
- Pewsey, A. R. (2002). *Some contributions to the analysis of skew data on the line and circle*. Open University (United Kingdom).
- Pulido, H. G., De la Vara Salazar, R., González, P. G., Martínez, C. T., and Pérez, M. d. C. T. (2012). *Análisis y diseño de experimentos*. McGraw-Hill New York, NY, USA:.
- R Core Team (2023). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Rodushkin, I. and Ruth, T. (2017). Determination of trace metals in estuarine and sea-water reference materials by high resolution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 12:1181–1185.
- Sahu, S. K., D. D. K. and Branco, M. D. (2003). A new class of multivariate skew distributions with applications to bayesian regression models. *Canadian Journal of Statistics*, pages 31(2), 129–150.
- Salgado-Castillo, F., Barrios, M., and Velez Upegui, J. (2023). Skew-normal distribution model for rainfall uncertainty estimation in a distributed hydrological model. *Hydrological Sciences Journal*, 68(4):542–551.
- Sutarno, R. and Faye, G. (1975). A measure for assessing certified reference ores and related materials. *Talanta*, 22(8):675–681.

- Trapmann, S., Botha, A., Linsinger, T. P., Mac Curtain, S., and Emons, H. (2017). The new international standard iso 17034: general requirements for the competence of reference material producers. *Accreditation and Quality Assurance*, 22(6):381–387.
- Valdés, G. (2011). *Propiedades y aplicaciones de la familia de distribuciones Skew-Normal Multivariada*. PhD thesis, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Van der Veen, A. M. (2017). Bayesian analysis of homogeneity studies in the production of reference materials. *Accreditation and Quality Assurance*, 22(6):307–319.
- Van der Veen, A. M. and Pauwels, J. (2003). Uncertainty calculations in the certification of reference materials. 1. principles of analysis of variance. *Measurement Uncertainty in Chemical Analysis*, pages 88–93.
- Veroniki, A. A., Jackson, D., Viechtbauer, W., Bender, R., Bowden, J., Knapp, G., Kuss, O., Higgins, J. P., Langani, D., and Salanti, G. (2016). Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 7:55–79.
- Zuluaga, E., Millán, J., and Mosquera, J. (2013). Análisis comparativo del desempeño de algunas pruebas de normalidad bajo diferentes escenarios de simulación. *Revista Heurística*, 15(13):13–21.