



“2025, Año de la Mujer Indígena”

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2025, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
ESTADÍSTICA PARA ENSAYOS BIOLÓGICOS		
ENSAYOS DE RESPUESTA GRADUAL		
MODELO DE RAZÓN DE PENDIENTES		
1. INTRODUCCIÓN		
El modelo de razón de pendientes se ilustra en la figura 1.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
	<div><p>RESPUESTA BIOLÓGICA (y)</p><p>DOSIS (x)</p><p>$y = b \times x + a$</p></div>	
<p>Figura 1. Representación gráfica del modelo de razón de pendientes para un ensayo 2 × (3 + 1). 2 indica el número de preparaciones (preparación patrón y preparación muestra). 3 indica el número de dosis +1 indica la presencia de un blanco)</p>		
<p>En la figura las dosis se representan en el eje horizontal con concentración cero a la izquierda (equivalente al blanco) y la concentración más alta</p>		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
a la derecha. Las respuestas están indicadas en el eje vertical. Las respuestas individuales a cada tratamiento (combinación preparación-dosis) se indican con puntos negros. Las 2 líneas son la relación dosis-respuesta calculada para la preparación patrón y para la preparación muestra, que según la suposición básica del modelo tienen la misma ordenada al origen. A diferencia del modelo de líneas paralelas, las dosis no se transforman a logaritmos.		
Al igual que en el caso de un modelo de líneas paralelas, es importante que la potencia supuesta sea cercana a la potencia real, y que se preparen diluciones equivalentes de las preparaciones patrón y muestra (si es posible). Cuanto la potencia supuesta de la muestra sea similar a la del patrón, las ordenadas al origen (a) de las dos líneas serán parecidas, pero no sus pendientes (b); la razón de la pendiente de la preparación muestra, con respecto a la de la preparación patrón, representa la potencia “verdadera” de la muestra, con relación a la potencia del patrón. Si la pendiente de la preparación muestra es mayor que la de la preparación patrón, la potencia de la muestra será mayor que la del patrón, y si la pendiente de la preparación muestra es menor que la de la preparación patrón, la potencia de la muestra será menor que la del patrón. Al configurar el diseño experimental del ensayo, se deben considerar los siguientes supuestos:		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
1) La relación entre la dosis y la respuesta debe ser lineal para cada preparación en el ensayo, en el rango de dosis utilizadas, condición que se denomina linealidad.		
2) Las ordenadas al origen para las preparaciones en el ensayo son equivalentes, condición que se denomina igualdad de ordenadas al origen (intersección).		
Si no se cumplen estas condiciones, entonces se dice que el cálculo de la potencia no es válido. Si el cálculo de la potencia de la muestra es válido, es deseable calcular también la precisión de su estimado, determinando el intervalo de confianza al 95 % donde se ubica la potencia verdadera de la muestra, la cual puede ser expresada de manera relativa. Algunas monografías requieren un cierto nivel de precisión del ensayo, y por ello esta debe informarse.		
2. Diseño del ensayo		
El uso del análisis estadístico que se presenta a continuación impone las siguientes restricciones al diseño del ensayo:		
a) Tanto la preparación patrón como la preparación muestra deben ser evaluadas con el mismo número de diluciones o dosis (D) y su factor de dilución (F) debe ser constante.		
b) Se puede incluir un grupo de unidades experimentales que no reciba ninguna dosis (blanco, B).		
c) Se debe tener para cada tratamiento el mismo número de réplicas (combinación preparación -		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
dosis), incluyendo el tratamiento control; a este tipo de diseños se les denomina balanceados.		
Si el diseño del ensayo no cumple con estas condiciones, las fórmulas aquí dadas para el análisis de datos “NO APLICAN”, por lo que se recomienda el asesoramiento de expertos o se debe utilizar un <i>software</i> adecuado y verificado.		
Un diseño con 2 dosis o diluciones por preparación y 1 blanco se representa como “(2D + 1)”. Tal diseño proporciona la mejor precisión combinada, con la posibilidad de comprobar la validez dentro de sus limitaciones; sin embargo, no siempre se puede suponer una relación lineal válida, aunque se incluya una dosis “cero”, el blanco, y este diseño no permite comprobar la linealidad de la relación. Con una ligera pérdida de precisión se puede adoptar un diseño sin blanco; en este caso, se prefieren 3 dosis o diluciones por preparación, el diseño “(3D)”. Por tanto, las dosis se administran de la siguiente manera:		
1) La preparación patrón se administra en una dosis alta, que no exceda el comportamiento lineal dosis - respuesta.		
2) Las dosis bajas e intermedia se espacian de manera uniforme y equidistante.		
3) La preparación muestra se administran en las dosis correspondientes, según la potencia supuesta de la preparación.		
Se puede utilizar un diseño al azar, en bloques al azar o de cuadrado latino. El uso de cualquiera de estos diseños requiere fórmulas de cálculo		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
específicas para los grados de libertad del error y su suma de cuadrados. A continuación, se describe el análisis de datos de un ensayo de una o más preparaciones muestra frente a un patrón.		
Según los principios generales de un buen diseño, normalmente se imponen al menos tres restricciones al ensayo por facilidad de cálculo y mejor precisión:		
a) Cada preparación debe evaluarse con el mismo número de dosis.		
b) El intervalo entre dosis adyacentes debe ser constante para todas las preparaciones (factor de dilución constante).		
c) Debe haber un número igual de unidades experimentales o de prueba para todos los tratamientos (réplicas); es decir, el diseño debe ser balanceado.		
Las fórmulas necesarias se dan en los numerales 3.1. y 3.2. Se recomienda utilizar paquetería u hojas de cálculo calificadas para este propósito; los ejemplos dados en esta sección se pueden utilizar para verificar la confiabilidad de estas.		
3. Análisis de la varianza (ANADEVA)		
Se verifican los supuestos estadísticos de las respuestas o su transformación, en función de un modelo lineal:		
1) las unidades de prueba se han asignado aleatoriamente a los diferentes tratamientos (numeral 3 del capítulo de <i>Estadística para Ensayos Biológicos</i>),		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
2) las residuales estudentizadas de las respuestas o su transformación tienen una distribución normal (numeral 4.7 del capítulo de <i>Estadística para Ensayos Biológicos</i>),		
3) las residuales estudentizadas de las respuestas o su transformación son independientes de su valor (homoscedasticidad, numeral 4.8 del capítulo de <i>Estadística para Ensayos Biológicos</i>).		
El analista debe asegurar que las múltiples repeticiones de un ensayo usadas para su validación cumplen con estos supuestos.		
La condición 1 se puede cumplir mediante las siguientes recomendaciones:		
Debe procurarse, siempre que sea posible, que la asignación de las diferentes unidades de ensayo a los diferentes tratamientos (animales, tubos, pozos de placas, caja Petri, etc.) sea aleatoria, considerando su diseño (totalmente al azar, en bloques al azar o cuadrado latino). Algunos ejemplos son la elección de las posiciones de las jaulas en un bioterio y el orden en que se administran los tratamientos. En particular, grupos de animales que reciben la misma dosis de cualquier preparado no deben ser tratados juntos (al mismo tiempo o en la misma posición), a menos que exista evidencia sólida de que la fuente relevante de variación (por ejemplo, entre momentos o entre posiciones) es insignificante. Las asignaciones aleatorias se pueden obtener por medio de una computadora utilizando la función de aleatorización incorporada. El analista debe		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
comprobar que la función utilizada en la computadora genere diferentes números en cada oportunidad. Las unidades del ensayo deben ser asignadas a los tratamientos de la forma más independientes posible. Las distintas dosis deben prepararse de manera independiente, y no consistir en divisiones por dilución de una dosis mayor. Sin esta precaución, la variabilidad inherente a la preparación no estará plenamente representada en la varianza del error del ensayo. El resultado será una subestimación de esta, que conducirá a:		
a) una estimación incorrecta de la potencia,		
b) una subestimación de los verdaderos límites de confianza para la potencia de la muestra, que se obtienen utilizando la varianza del error del bioensayo.		
La condición 2 es un supuesto que en la práctica casi siempre se cumple mediante el teorema del límite central, ya que la inferencia en el análisis de la varianza se basa en medias poblacionales; este teorema establece que incluso si las respuestas o su transformación no se ajustan a una distribución normal, las medias aritméticas lo harán cuando el número de réplicas aumente. En general, desviaciones menores de este supuesto no introducirán fallas graves en el análisis, siempre que se incluyan varias réplicas por tratamiento.		
La condición 3 es lo mismo que sustentar que las desviaciones estándar de las respuestas o su transformación para cada tratamiento no difieren significativamente entre ellas.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
Cuando no se cumplen las condiciones 2 y/o 3, una transformación de las respuestas puede ayudar a dar cumplimiento a estas condiciones. Algunos ejemplos son el uso de las transformaciones $\ln y$, \sqrt{y} o y^2 .		
• La transformación de las respuestas a su $\ln y$ puede resultar útil cuando la homogeneidad de las varianzas no es satisfactoria. También puede mejorar la normalidad si la distribución está sesgada hacia valores superiores de la respuesta.		
• La transformación de las respuestas a \sqrt{y} puede resultar útil cuando las observaciones siguen una distribución de Poisson, es decir, son conteos.		
• La transformación de las respuestas a y^2 puede ser útil si, por ejemplo, es más probable que la dosis sea proporcional al área de una zona de inhibición, crecimiento o difusión, que al diámetro medido de esa zona.		
Algunos ensayos que dependen de respuestas cuantitativas, como los inmunoensayos o los ensayos in vitro basados en células, utilizan una gran cantidad de dosis. Estas dosis dan respuestas que abarcan completamente el rango de respuestas posible y producen una curva dosis-respuesta no lineal. Estas curvas son típicas de todos los bioensayos, pero para muchos bioensayos el uso de un gran número de dosis no es ético (por ejemplo, ensayos in vivo) ni práctico, y los objetivos del ensayo pueden lograrse con un número limitado de dosis. Por lo tanto, es habitual		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
restringir las dosis a aquella parte del rango dosis-respuesta que es lineal, de modo que este método pueda ser aplicado.		
Cuando un ensayo se utiliza de forma rutinaria, rara vez es posible verificar sistemáticamente las condiciones 1 a 3, porque es probable que el número limitado de observaciones por ensayo influya en la sensibilidad de las pruebas estadísticas requeridas. Afortunadamente, los estadísticos han demostrado que, en ensayos balanceados completos simétricos, las pequeñas desviaciones de la homogeneidad de la varianza y la normalidad no afectan seriamente los resultados. La aplicabilidad del modelo estadístico sólo debe cuestionarse si una serie de ensayos muestran una validez dudosa. Puede entonces ser necesario realizar una nueva serie de investigaciones preliminares como se ha comentado en esta sección.		
El cumplimiento de otras dos condiciones es necesario:		
4) la relación entre la dosis y la respuesta se puede representar mediante una línea recta para cada preparación en el ensayo en el rango de dosis utilizadas,		
5) todas las funciones de respuesta de todas las preparaciones en el ensayo, incluyendo el patrón, tienen la misma ordenada al origen.		
La condición 4 puede verificarse sólo en ensayos en los que se hayan probado al menos 3 dosis de cada preparación. El uso de un ensayo con una o 2		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
dosis puede justificarse cuando la experiencia ha demostrado que los criterios de linealidad y ordenada al origen se cumplen regularmente con 3 dosis o más.		
Después de haber obtenido los resultados de un ensayo, y antes de calcular la potencia relativa de cada preparación muestra, se realiza un análisis de varianza para comprobar si se cumplen las condiciones 4 y 5, para ensayos de al menos 3 dosis, y la condición 5 para ensayos de 2 dosis. Para ello la suma total de cuadrados se subdivide en un número determinado de sumas de cuadrados que corresponde a las condiciones que se deben cumplir. La suma restante de cuadrados representa el error experimental residual o error del ensayo, contra el que se puede comparar la ausencia o existencia de cada fuente de variación relevantes, mediante una prueba de hipótesis basada en la distribución F de Fisher. Cuando se establece la validez del ensayo mediante la interpretación de cada prueba de F, la potencia de cada preparación muestra, en relación con la preparación patrón, puede calcularse y expresarse como porcentaje o convertirse a alguna unidad en función de las unidades de la preparación patrón, como puede ser en Unidades Internacionales. También se pueden estimar límites de confianza de la actividad de cada preparación muestra con la información del propio ensayo.		
Si alguna de las 5 condiciones no se cumple, el cálculo de la potencia se considera inválido y se		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
debe realizar una investigación para encontrar la causa raíz y llevar a cabo la acción correctiva correspondiente antes de repetir el ensayo.		
Es probable que un número excesivo de ensayos no válidos debido a la falta de linealidad, en un ensayo de rutina realizado para comparar materiales similares, refleje diseños con replicación inadecuada. Esta insuficiencia comúnmente resulta del reconocimiento incompleto de todas las fuentes de variación que afectan al ensayo, lo que puede dar lugar a una subestimación del error residual, lo que lleva a valores de F elevados.		
No siempre es factible tomar en cuenta todas las posibles fuentes de variación dentro de un solo ensayo (por ejemplo, variación inter-día o corrida del ensayo). En tal caso, los intervalos de confianza de ensayos repetidos de la misma muestra en diferentes días o corridas pueden no superponerse, y se debe tener cuidado en la interpretación de los intervalos de confianza de cada día o corrida. Para obtener una estimación más confiable del intervalo de confianza puede ser necesario realizar varios ensayos independientes en diferentes días o corridas y combinarlos en una sola estimación de potencia e intervalo de confianza (véase capítulo de <i>Estadística para Ensayos Biológicos</i> , numeral 7 <i>Combinación de potencias</i>).		
Con el propósito de efectuar el control de calidad de los ensayos de rutina, se recomienda mantener un registro de los estimados de la pendiente de la		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
regresión lineal y del estimado del error residual o error del bioensayo, mediante la herramienta de diagramas de control de la media aritmética (pendientes) y desviaciones estándar (error residual).		
Un error residual fuera del límite superior de control puede indicar algún problema técnico. Esto debe ser investigado y si se hace evidente un error metodológico, se debe repetir el ensayo. Un error residual inusualmente alto también puede indicar la presencia de una observación aberrante o atípica ocasional.		
Cuando se sospeche de una respuesta en un ensayo, se debe llevar a cabo el análisis de residuales para establecer si en realidad se trata de una respuesta anómala o atípica, y esta debe ser investigada para determinar si la causa atribuible; no al funcionamiento normal del ensayo. Si resulta ser atípica, esta respuesta debe ser eliminada, considerándola un valor perdido, y estimando su valor alternativo por un método estadístico, para proseguir con el análisis de datos. Si no se detecta la causa atribuible, la respuesta se clasifica como un valor aberrante y no podrá ser eliminado del ensayo, porque su omisión no puede ser justificada y se debe incluir en el análisis de los datos.		
El rechazo o la retención de una respuesta aparentemente aberrante de manera arbitraria puede ser una fuente grave de sesgo. En general, se desaconseja el rechazo de observaciones		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
únicamente porque una prueba para detectar valores atípicos es significativa.		
De vez en cuando puede producirse un error residual o error del bioensayo excepcionalmente bajo, que haga que las pruebas F invaliden el bioensayo. En tal caso puede justificarse el reemplazo del error residual o error del ensayo calculado, por la media aritmética del error residual o del ensayo calculada a partir de datos históricos de desviación estándar registrados en el diagrama de control.		
3.1. Diseño (PD + 1: P preparaciones, D dosis incluyendo un Blanco)		
3.1.1 Fórmulas para los cálculos preliminares del ANADEVA		
En la <i>tabla 1</i> se muestran los siguientes cálculos preliminares:		
• Las medias aritméticas de las dosis [1 (dosis menor), 2 (dosis inmediatamente superior a la dosis menor), ..., <i>D</i> (dosis mayor)] de cada preparación [1 (patrón), 2 (muestra <i>m</i>), 3 (muestra <i>z</i>), ..., <i>P</i> (muestra <i>w</i>)].		
• El total de las medias aritméticas para cada dosis de cada preparación (<i>p</i> , <i>m</i> , <i>z</i> , ..., <i>w</i>).		
• El total de las medias aritméticas para cada dosis de cada preparación (<i>p</i> , <i>m</i> , <i>z</i> , ..., <i>w</i>).		
• La media aritmética de los blancos (<i>B</i>).		
• El efecto lineal para cada preparación (<i>L_p</i> , <i>L_m</i> , <i>L_z</i> , ..., <i>L_w</i>).		
• La ordenada al origen de cada preparación (<i>a_p</i> , <i>a_m</i> , <i>a_z</i> , ..., <i>a_w</i>).		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
• La pendiente de cada preparación ($b_p, b_m, b_z, \dots, b_w$).		
• Los valores de tratamiento de cada preparación ($T_p, T_m, T_z, \dots, T_w$).		
• El efecto no lineal de cada preparación ($NL_p, NL_m, NL_z, \dots, NL_w$).		
• Factores multiplicadores (H_B, H_I).		
• Ordenada al origen global (a).		
• Factor de corrección (K).		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Tabla 1. Fórmulas para ensayos de razón de pendientes con D dosis de cada preparación para el diseño PD +1.

Dice	Debe decir				Justificación*
PREPARACIÓN (1, 2, ..., P)	PATRÓN (p)	MUESTRA (m)	MUESTRA (z)	...	MUESTRA (w)
	1	2	3		P
Media aritmética de la respuesta a la dosis 1	p_1	m_1	z_1		w_1
Media aritmética de la respuesta a la dosis 2	p_2	m_2	z_2	...	w_2
...
Media aritmética de la respuesta a la dosis mayor (D)	p_D	m_D	z_D	...	w_D
Total de las medias aritméticas de cada preparación	$p = p_1 + p_2 + \dots + p_D$	$m = m_1 + m_2 + \dots + m_D$	$z = z_1 + z_2 + \dots + z_D$...	$w = w_1 + w_2 + \dots + w_D$
Media aritmética del blanco	B				
Valor de Tratamiento	$T_p = p_1^2 + \dots + p_D^2$	$T_m = m_1^2 + \dots + m_D^2$	$T_z = z_1^2 + \dots + z_D^2$...	$T_w = w_1^2 + \dots + w_D^2$
Efecto Lineal	$L_p = 1 \times p_1 + 2 \times p_2 + \dots + D \times p_D$	$L_m = 1 \times m_1 + 2 \times m_2 + \dots + D \times m_D$	$L_z = 1 \times z_1 + 2 \times z_2 + \dots + D \times z_D$...	$L_w = 1 \times w_1 + 2 \times w_2 + \dots + D \times w_D$
Ordenada al Origen	$a_p = (4 \times D + 2) \times p - 6 \times L_p$	$a_m = (4 \times D + 2) \times m - 6 \times L_m$	$a_z = (4 \times D + 2) \times z - 6 \times L_z$...	$a_w = (4 \times D + 2) \times w - 6 \times L_w$
Pendiente	$b_p = 2 \times L_p - (D + 1) \times p$	$b_m = 2 \times L_m - (D + 1) \times m$	$b_z = 2 \times L_z - (D + 1) \times z$...	$b_w = 2 \times L_w - (D + 1) \times w$
Efecto No Lineal*	$NL_p = T_p - \frac{p^2}{D} - \frac{3 \times b_p^2}{D^3 - D}$	$NL_m = T_m - \frac{m^2}{D} - \frac{3 \times b_m^2}{D^3 - D}$	$NL_z = T_z - \frac{z^2}{D} - \frac{3 \times b_z^2}{D^3 - D}$...	$NL_w = T_w - \frac{w^2}{D} - \frac{3 \times b_w^2}{D^3 - D}$



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice		Debe decir		Justificación*
$H_B = \frac{r \times P \times D^2 - r \times P \times D}{P \times D^2 - P \times D + 4 \times D + 2}$	$H_I = \frac{r}{4 \times D^3 - 2 \times D^2 - 2 \times D}$	$a = \frac{a_p + a_m + \dots}{P \times (D^2 - D)}$	$K = \frac{r \times (B + p + m + \dots)^2}{P \times D + 1}$	
*No aplica para 2 dosis.				
Nota: Las medias aritméticas para cada tratamiento se obtienen de “r” réplicas o unidades de prueba o unidades de ensayo.				
En la <i>tabla 2</i> se muestran las fórmulas para calcular los grados de libertad y las sumas de cuadrados de las fuentes de variación.				
•Tratamientos (TR).				
• Regresión lineal (R).				
• Blanco (B).				
• Ordenada al origen (a).				
• No linealidad (NL).				
• Error del ensayo para diseño completamente al azar (εDCA).				
• Error del ensayo para diseño en bloques al azar (εDBA).				
• Error del ensayo para diseño en cuadrado latino (εDCL).				
• Total (TOT).				
• VAR(y) es la varianza de la respuesta.				
• Diseño completamente al azar (DCA).				
• Diseño en bloques al azar (DBA), bloques en renglones (R ₁ , R ₂ , ..., R _n), donde el número de bloques representa el número de réplicas de la combinación preparación - dosis.				
• Diseño en cuadrado latino (DCL), bloques en renglones (R ₁ , R ₂ , ..., R _n) y bloques en columnas (C ₁ , C ₂ , ..., C _n), donde el número de bloques es P×D.				



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Tabla 2. Fórmulas para el cálculo de grados de libertad y sumas de cuadrados de las diferentes fuentes de variación para el modelo de razón de pendientes para el diseño PD + 1.

Dice	Debe decir	Justificación*
FUENTE DE VARIACIÓN (FV)	GRADOS DE LIBERTAD (gl)	SUMA DE CUADRADOS (SC)
TRATAMIENTOS (TR)	$gl_{TR} = P \times D$	$SC_{TR} = r \times (B^2 + T_p + T_z + \dots) - K$
REGRESIÓN LINEAL (R)	$gl_R = P$	$SC_R = SC_{TR} - SC_B - SC_a - SC_{NL}$
BLANCO (B)	$gl_B = 1$	$SC_B = H_B \times (B - a)^2$
ORDENADA AL ORIGEN (a)	$gl_a = P - 1$	$SC_a = H_I \times \left[(a_p^2 + a_m^2 + \dots) - P \times (D^2 - D) \times a^2 \right]$
NO LINEALIDAD (NL)*	$gl_{NL} = P \times (D - 2)$	$SC_{NL} = r \times (NL_p + NL_m + \dots)$
ERROR DEL ENSAYO PARA UN DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR (ε_{DCA}).	$gl_{\varepsilon_{DCA}} = (P \times D + 1) \times (r - 1)$	$SC_{DCA} = SC_{TOT} - SC_{TR}$
ERROR DEL BIOENSAYO PARA UN DISEÑO EN BLOQUES AL AZAR (ε_{DBA}).	$gl_{\varepsilon_{DBA}} = (P \times D) \times (r - 1)$	$SC_{DBA} = SC_{TOT} - SC_{TR} - \left[(P \times D) \times (R_1^2 + R_2^2 + \dots + R_n^2) - K \right]$
ERROR DEL BIOENSAYO PARA DISEÑO EN CUADRADO LATINO (ε_{DCL}).	$gl_{\varepsilon_{DCL}} = (P \times D - 1) \times (r - 1)$	$SC_{DCL} = SC_{TOT} - SC_{TR} - \left[(P \times D) \times (R_1^2 + R_2^2 + \dots + R_n^2) + (P \times D) \times (C_1^2 + C_2^2 + \dots + C_n^2) - 2 \times K \right]$
TOTAL (TOT)	$gl_{TOT} = n - 1$	$SC_{TOT} = gl_{TOT} \times VAR(y)^{**}$



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
<div>*No aplica para 2 dosis</div> <div>**$VAR(y) = \frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}$</div>		
<div>Nota: Para ejemplificar los casos de diseños completamente al azar, bloques al azar y cuadrado latino referirse a los numerales 4.3.1, 4.3.2.1 y 4.3.2.2 del capítulo de <i>Estadística para Ensayos Biológicos</i>).</div>		
3.1.3. Fórmulas para los cálculos de la inferencia del ANADEVA.		
Llevar a cabo el procedimiento inferencial como se muestra en la <i>tabla 3</i> .		

Tabla 3. Tabla de ANADEVA de las diferentes fuentes de variación para el modelo de razón de pendientes y su procedimiento inferencial para el diseño PD+1.

FUENTE DE VARIACIÓN (FV)	MEDIA DE CUADRADOS (MC)	F _{cal}	F _{cri}	INFERENCIA
TRATAMIENTOS (TR)	$MC_{TR} = \frac{SC_{TR}}{gl_{TR}}$	$F_{cal_{TR}} = \frac{MC_{TR}}{MC_{\varepsilon}}$	$F_{cri_{TR}} = F_{gl_{TR}, gl_{\varepsilon}, 0.05}$	$SI \ F_{cal_{TR}} \geq F_{cri_{TR}}$ EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_{TR}} < F_{cri_{TR}}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV
REGRESIÓN LINEAL(R)	$MC_R = \frac{SC_R}{gl_R}$	$F_{cal_R} = \frac{MC_R}{MC_{\varepsilon}}$	$F_{cri_R} = F_{gl_R, gl_{\varepsilon}, 0.05}$	$SI \ F_{cal_R} \geq F_{cri_R}$ EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_R} < F_{cri_R}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir			Justificación*
BLANCO (B)	$MC_B = \frac{SC_B}{gl_B}$	$F_{cal_B} = \frac{MC_B}{MC_\varepsilon}$	$F_{cri_B} = F_{gl_B, gl_\varepsilon, 0.05}$	$SI \ F_{cal_B} \geq F_{cri_B}$ EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_B} < F_{cri_B}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV
ORDENADA AL ORIGEN (a)	$MC_a = \frac{SC_a}{gl_a}$	$F_{cal_a} = \frac{MC_a}{MC_\varepsilon}$	$F_{cri_a} = F_{gl_a, gl_\varepsilon, 0.05}$	$SI \ F_{cal_a} \geq F_{cri_a}$ EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_a} < F_{cri_a}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV
NO LINEALIDAD (NL)*	$MC_{NL} = \frac{SC_{NL}}{gl_{NL}}$	$F_{cal_{NL}} = \frac{MC_{NL}}{MC_\varepsilon}$	$F_{cri_{NL}} = F_{gl_{NL}, gl_\varepsilon, 0.05}$	$SI \ F_{cal_{NL}} \geq F_{cri_{NL}}$ EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_{NL}} < F_{cri_{NL}}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV
ERROR DEL ENSAYO PARA DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR (ε_{DCA}).	$MC_{\varepsilon_{DCA}} = \frac{SC_{\varepsilon_{DCA}}}{gl_{\varepsilon_{DCA}}}$			
ERROR DEL ENSAYO PARA DISEÑO EN BLOQUES AL AZAR (ε_{DBA}).	$MC_{\varepsilon_{DBA}} = \frac{SC_{\varepsilon_{DBA}}}{gl_{\varepsilon_{DBA}}}$			
ERROR DEL ENSAYO PARA DISEÑO EN CUADRADO LATINO (ε_{DCL}).	$MC_{\varepsilon_{DCL}} = \frac{SC_{\varepsilon_{DCL}}}{gl_{\varepsilon_{DCL}}}$			



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice		Debe decir	Justificación*
TOTAL (TOT)		$MC_{TOT} = \frac{SC_{TOT}}{gl_{TOT}}$	
*No aplica para 2 dosis.			
3.2. Diseño (PD)			
3.2.1. Fórmulas para los cálculos preliminares del ANADEVA			
En la <i>tabla 4</i> se muestran cálculos preliminares:			
• Las medias aritméticas de las dosis (1 (dosis menor), 2 (dosis inmediatamente superior a la baja), ..., <i>D</i> (dosis mayor)) de cada preparación (1 (patrón), 2 (muestra <i>m</i>), 3 (muestra <i>z</i>), ..., <i>P</i> (muestra <i>w</i>)).			
• El total de la dosis de las medias aritméticas de cada preparación (<i>p</i> , <i>m</i> , <i>z</i> , ..., <i>w</i>).			
• El efecto lineal de cada preparación (<i>L_p</i> , <i>L_m</i> , <i>L_z</i> , ..., <i>L_w</i>).			
• La ordenada al origen de cada preparación (<i>a_p</i> , <i>a_m</i> , <i>a_z</i> , ..., <i>a_w</i>).			
• La pendiente de cada preparación (<i>b_p</i> , <i>b_m</i> , <i>b_z</i> , ..., <i>b_w</i>).			
• Los tratamientos de cada preparación (<i>T_p</i> , <i>T_m</i> , <i>T_z</i> , ..., <i>T_w</i>).			
• El efecto no lineal de cada preparación (<i>NL_p</i> , <i>NL_m</i> , <i>NL_z</i> , ..., <i>NL_w</i>).			
• Factores multiplicadores (<i>H_i</i>).			
• Ordenada al origen global (<i>a</i>).			
• Factor de corrección (<i>K</i>).			



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice **Debe decir** **Justificación***

Tabla 4. Fórmulas para bioensayos de razón de pendientes con D dosis de cada preparación para el diseño PD.

PREPARACIÓN (1,2,...,P)	PATRÓN (p)	MUESTRA (m)	MUESTRA (z)	MUESTRA (w)
	1	2	3		P
Media aritmética de la respuesta a dosis 1	p_1	m_1	z_1		w_1
Media aritmética de la respuesta a dosis 2	p_2	m_2	z_2	w_2
...
Media aritmética de la respuesta a dosis mayor (D)	p_D	m_D	z_D	w_D
Total de las medias aritméticas de cada preparación	$p = p_1 + p_2 + \dots + p_D$	$m = m_1 + m_2 + \dots + m_D$	$z = z_1 + z_2 + \dots + z_D$	$w = w_1 + w_2 + \dots + w_D$
Tratamientos	$T_p = p_1^2 + \dots + p_D^2$	$T_m = m_1^2 + \dots + m_D^2$	$T_z = z_1^2 + \dots + z_D^2$		$T_w = w_1^2 + \dots + w_D^2$
Efecto Lineal	$L_p = 1 \times p_1 + 2 \times p_2 + \dots + D \times p_D$	$L_m = 1 \times m_1 + 2 \times m_2 + \dots + D \times m_D$	$L_z = 1 \times z_1 + 2 \times z_2 + \dots + D \times z_D$	$L_w = 1 \times w_1 + 2 \times w_2 + \dots + D \times w_D$
Ordenada al Origen	$a_p = (4 \times D + 2) \times p - 6 \times L_p$	$a_m = (4 \times D + 2) \times m - 6 \times L_m$	$a_z = (4 \times D + 2) \times z - 6 \times L_z$		$a_w = (4 \times D + 2) \times w - 6 \times L_w$
Pendiente	$b_p = 2 \times L_p - (D + 1) \times p$	$b_m = 2 \times L_m - (D + 1) \times m$	$b_z = 2 \times L_z - (D + 1) \times z$		$b_w = 2 \times L_w - (D + 1) \times w$
Efecto No Lineal*	$NL_p = T_p - \frac{p^2}{D} - \frac{3 \times b_p^2}{D^3 - D}$	$NL_m = T_m - \frac{m^2}{D} - \frac{3 \times b_m^2}{D^3 - D}$	$NL_z = T_z - \frac{z^2}{D} - \frac{3 \times b_z^2}{D^3 - D}$		$NL_w = T_w - \frac{w^2}{D} - \frac{3 \times b_w^2}{D^3 - D}$
$H_I = \frac{r}{4 \times D^3 - 2 \times D^2 - 2 \times D}$		$a = \frac{a_p + a_m + \dots}{P \times (D^2 - D)}$		$K = \frac{r \times (p + m + \dots)^2}{P \times D}$	



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>*No aplica para 2 dosis</p> <p>Nota: El promedio de cada tratamiento se obtienen de “r” replicas o unidades de prueba o unidades de bioensayo.</p>		
3.2.2 Fórmulas para los cálculos de los grados de libertad y suma de cuadrados del ANADEVA.		
En la <i>tabla 5</i> se muestran las fórmulas para calcular los grados de libertad y la suma de cuadrados de las fuentes de variación.		
• Tratamientos (TR).		
• Regresión lineal (R).		
• Intersección (a).		
• No linealidad (NL).		
• Error del bioensayo para diseño completamente al azar (ϵ_{DCA}).		
• Error del bioensayo para diseño en bloques al azar (ϵ_{DBA}).		
• Error del bioensayo para diseño en cuadrado latino (ϵ_{DCL}).		
• Total (TOT)		
• Diseño completamente al azar (DCA).		
• VAR(y) es la varianza de la respuesta.		
• Diseño en bloques al azar (DBA), bloques en renglones (R_1, R_2, \dots, R_n) donde el número de bloques representa el número de réplicas de la combinación preparación-dosis.		
• Diseño en cuadrado latino (DCL), bloques en renglones (R_1, R_2, \dots, R_n) y bloques en columnas (C_1, C_2, \dots, C_n), donde el número de bloques es $P \times D$.		

“2025, Año de la Mujer Indígena”

Tabla 5. Fórmulas para el cálculo de grados de libertad y suma de cuadrados de las diferentes fuentes de variación para el modelo de razón de pendientes para el diseño PD.

Dice	Debe decir	Justificación*
FUENTE DE VARIACIÓN (FV)	GRADOS DE LIBERTAD (gl)	SUMA DE CUADRADOS (SC)
TRATAMIENTOS (TR)	$gl_{TR} = P \times D - 1$	$SC_{TR} = r \times (T_p + T_z + \dots) - K$
REGRESIÓN LINEAL (R)	$gl_R = P$	$SC_R = SC_{TR} - SC_a - SC_{NL}$
INTERSECCIÓN (a)	$gl_a = P - 1$	$SC_a = H_I \times [a_p^2 + a_m^2 + \dots] - P \times (D^2 - D)^2 \times a^2$
NO LINEALIDAD (NL)*	$gl_{NL} = P \times (D - 2)$	$SC_{NL} = r \times (NL_p + NL_m + \dots)$
ERROR DEL BIOENSAYO PARA DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR (ε_{DCA}).	$gl_{\varepsilon_{DCA}} = (P \times D) \times (r - 1)$	$SC_{DCA} = SC_{TOT} - SC_{TR}$
ERROR DEL BIOENSAYO PARA DISEÑO EN BLOQUES AL AZAR (ε_{DBA}).	$gl_{\varepsilon_{DBA}} = (P \times D - 1) \times (r - 1)$	$SC_{DBA} = SC_{TOT} - SC_{TR} - [(P \times D) \times (R_1^2 + R_2^2 + \dots + R_n^2) - K]$
ERROR DEL BIOENSAYO PARA DISEÑO EN CUADRADO LATINO (ε_{DCL}).	$gl_{\varepsilon_{DCL}} = P \times D \times (P \times D - 3) + 2$	$SC_{DCL} = SC_{TOT} - SC_{TR} - [(P \times D) \times (R_1^2 + R_2^2 + \dots + R_n^2) + (P \times D) \times (C_1^2 + C_2^2 + \dots + C_n^2) - 2 \times K]$
TOTAL (TOT)	$gl_{TOT} = n - 1$ $n = P \times D \times r$	$SC_{TOT} = gl_{TOT} \times VAR(y)^{**}$



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*		
<div>*No aplica para 2 dosis</div> <div>**$VAR(y) = \frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}$</div>				
3.2.3 Fórmulas para los cálculos de la inferencia del ANADEVA.				
Llevar a cabo el procedimiento inferencial como se muestra en la <i>tabla 6</i> .				
Tabla 6. Tabla de ANADEVA de las diferentes fuentes de variación para el modelo de razón de pendientes y su procedimiento inferencial para el diseño PD.				
FUENTE DE VARIACIÓN (FV)	MEDIA DE CUADRADOS (MC)	F _{cal}	F _{cri}	INFERENCIA
TRATAMIENTOS (TR)	$MC_{TR} = \frac{SC_{TR}}{gl_{TR}}$	$F_{cal_{TR}} = \frac{MC_{TR}}{MC_{\varepsilon}}$	$F_{cri_{TR}} = F_{gl_{TR}, gl_{\varepsilon}, 0.05}$	$SI \ F_{cal_{TR}} \geq F_{cri_{TR}}$ EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_{TR}} < F_{cri_{TR}}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV
REGRESIÓN LINEAL (R)	$MC_R = \frac{SC_R}{gl_R}$	$F_{cal_R} = \frac{MC_R}{MC_{\varepsilon}}$	$F_{cri_R} = F_{gl_R, gl_{\varepsilon}, 0.05}$	$SI \ F_{cal_R} \geq F_{cri_R}$ EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_R} < F_{cri_R}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_R} < F_{cri_R}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice		Debe decir		Justificación*
INTERSECCIÓN (a)	$MC_a = \frac{SC_a}{gl_a}$	$F_{cal_a} = \frac{MC_a}{MC_\varepsilon}$	$F_{cri_a} = F_{gl_a, gl_\varepsilon, 0.05}$	$SI \ F_{cal_a} \geq F_{cri_a}$ EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_a} < F_{cri_a}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_{NL}} < F_{cri_{NL}}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV
NO LINEALIDAD (NL)*	$MC_{NL} = \frac{SC_{NL}}{gl_{NL}}$	$F_{cal_{NL}} = \frac{MC_{NL}}{MC_\varepsilon}$	$F_{cri_{NL}} = F_{gl_{NL}, gl_\varepsilon, 0.05}$	$SI \ F_{cal_{NL}} \geq F_{cri_{NL}}$ EXISTE EFECTO DE LA FV
				$SI \ F_{cal_{NL}} < F_{cri_{NL}}$ NO EXISTE EFECTO DE LA FV
ERROR DEL BIOENSAYO PARA DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR (ε_{DCA}).	$MC_{\varepsilon_{DCA}} = \frac{SC_{\varepsilon_{DCA}}}{gl_{\varepsilon_{DCA}}}$			
ERROR DEL BIOENSAYO PARA DISEÑO EN BLOQUES AL AZAR (ε_{DBA}).	$MC_{\varepsilon_{DBA}} = \frac{SC_{\varepsilon_{DBA}}}{gl_{\varepsilon_{DBA}}}$			
ERROR DEL BIOENSAYO PARA DISEÑO EN CUADRADO LATINO (ε_{DCL}).	$MC_{\varepsilon_{DCL}} = \frac{SC_{\varepsilon_{DCL}}}{gl_{\varepsilon_{DCL}}}$			
TOTAL (TOT)	$MC_{TOT} = \frac{SC_{TOT}}{gl_{TOT}}$			
*No aplica para 2 dosis.				
3.3. Pruebas de validez				



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
Se dice que los resultados del bioensayo son “estadísticamente válidos” si el resultado del análisis de varianza es el siguiente:		
3.3.1. Diseño (PD + 1)		
Referirse a la <i>tabla 3</i> .		
2 dosis <ul style="list-style-type: none">La variación debida a los tratamientos es significativa, es decir, $F_{cal_{TR}} \geq F_{cri_{TR}}$. Esto indica que la respuesta depende de los tratamientos.La variación debida a la regresión lineal es significativa, es decir, $F_{cal_R} \geq F_{cri_R}$. Esto indica que la respuesta presenta una relación con la dosis.La variación debida al blanco no es significativa, es decir, $F_{cal_B} < F_{cri_B}$. Esto indica que las respuestas del blanco no difieren significativamente de la ordenada al origen común y que la relación lineal es válida hasta la dosis cero;La variación debida a la ordenada al origen no es significativa, es decir, $F_{cal_a} < F_{cri_a}$. Esto indica que la ordenada al origen de las rectas que representan las diferentes preparaciones es la misma;		
3 dosis <ul style="list-style-type: none">La variación debida a los tratamientos es		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>significativa, es decir, $F_{cal_{TR}} \geq F_{cri_{TR}}$. Esto indica que la respuesta depende de los tratamientos.</p> <ul style="list-style-type: none">La variación debida a la regresión lineal es significativa, es decir, $F_{cal_R} \geq F_{cri_R}$. Esto indica que la respuesta presenta una relación con la dosis.La variación debida al blanco no es significativa, es decir, $F_{cal_B} < F_{cri_B}$. Esto indica que la respuesta del blanco no difiere significativamente de la ordenada al origen común y que la relación lineal es válida hasta la dosis cero;La variación debida a la ordenada al origen no es significativa, es decir, $F_{cal_a} < F_{cri_a}$. Esto indica que la ordenada al origen de las rectas que representan las diferentes preparaciones es la misma;La variación debida a la no linealidad es no significativa, es decir, $F_{cal_{NL}} < F_{cri_{NL}}$. Esto indica que la relación dosis respuesta no es cuadrática;		
Una variación significativa debida al blanco indica que la hipótesis de que la matriz analítica no genera error sistemático es inválida. En ese caso, se debe descartar cualquier respuesta del blanco.		
3.3.2 Diseño PD		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
Referirse a <i>tabla 3</i> , con las modificaciones pertinentes.		
2 dosis <ul style="list-style-type: none">La variación debida a los tratamientos es significativa, es decir, $F_{cal_{TR}} \geq F_{cri_{TR}}$. Esto indica que la respuesta depende de los tratamientos.La variación debida a la regresión lineal es significativa, es decir, $F_{cal_R} \geq F_{cri_R}$. Esto indica que la respuesta presenta una relación con la dosis.La variación debida a la ordenada al origen no es significativa, es decir, $F_{cal_a} < F_{cri_a}$. Esto indica que la ordenada al origen de las rectas que representan las diferentes preparaciones es la misma;		
3 dosis o más <ul style="list-style-type: none">La variación debida a los tratamientos es significativa, es decir, $F_{cal_{TR}} \geq F_{cri_{TR}}$. Esto indica que la respuesta depende de los tratamientos.La variación debida a la regresión lineal es significativa, es decir, $F_{cal_R} \geq F_{cri_R}$. Esto indica que la respuesta presenta una relación con la dosis.La variación debida a la ordenada al origen no es significativa, es decir, $F_{cal_a} < F_{cri_a}$.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Esto indica que ordenada al origen de las rectas que representan las diferentes preparaciones es la misma;</p> <ul style="list-style-type: none"> La variación debida a la no linealidad no es significativa, es decir, $F_{cal_{NL}} < F_{cri_{NL}}$. Esto indica que la relación dosis respuesta no es cuadrática; 		
<p>Cuando estas pruebas indican que el ensayo es válido, se procede a calcular la potencia y sus límites de confianza como se describe a continuación.</p>		
<p>3.3. Estimación de la potencia y sus límites de confianza.</p>		
<p>3.3.1 Diseño (PD+1)</p>		
<p>La ordenada al origen común (a') para las preparaciones se calcula con la siguiente fórmula:</p>		
$a' = \frac{(2 \times D + 1) \times B + (2 \times D - 3) \times P \times a}{P \times (2 \times D - 3) + 2 \times D + 1}$		
<p>La pendiente de la preparación patrón, y de manera similar para cada una de las preparaciones muestra, se obtienen con las siguientes fórmulas:</p>		
$b'_p = \frac{6 \times L_p - 3 \times D \times (D + 1) \times a'}{2 \times D^3 + 3 \times D^2 + D}$		
$b'_m = \frac{6 \times L_m - 3 \times D \times (D + 1) \times a'}{2 \times D^3 + 3 \times D^2 + D}$		
$b'_z = \frac{6 \times L_z - 3 \times D \times (D + 1) \times a'}{2 \times D^3 + 3 \times D^2 + D}$		
$b'_w = \frac{6 \times L_w - 3 \times D \times (D + 1) \times a'}{2 \times D^3 + 3 \times D^2 + D}$		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
La potencia relativa para cada preparación se calcula con las siguientes fórmulas:		
$R'_m = \frac{b'_m}{b'_p}$		
$R'_z = \frac{b'_z}{b'_p}$		
$R'_w = \frac{b'_w}{b'_p}$		
Que al multiplicarse por la potencia que se supone posee la preparación muestra (A_m, A_z, \dots, A_w), nos permite obtener la potencia estimada de dicha preparación.		
Si el intervalo entre dosis adyacentes de la preparación patrón y de la preparación muestra (m, w o z) no son equivalentes, la potencia relativa debe ser multiplicada por el cociente del intervalo de las dosis de la preparación muestra, respecto al de la preparación patrón:		
$\left(R'_m \times \frac{I_m}{I_p}, R'_z \times \frac{I_z}{I_p}, R'_w \times \frac{I_w}{I_p} \right).$		
El intervalo de confianza al 95% para el verdadero valor de la potencia relativa para cada muestra se calcula con las siguientes formulas:		
$C \times R'_m - K' \pm \sqrt{(C-1) \times (C \times R_m^2 + 1) + K' \times (K' - 2 \times C \times R'_m)}$ $C \times R'_z - K' \pm \sqrt{(C-1) \times (C \times R_z^2 + 1) + K' \times (K' - 2 \times C \times R'_z)}$		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
	$C \times R'_w - K' \pm \sqrt{(C-1) \times (C \times R_w'^2 + 1) + K' \times (K' - 2 \times C \times R'_w)}$	
Donde:		
	$C = \frac{b_p'^2}{b_p'^2 - \sqrt{MC_\varepsilon} \times t_{0.975, g'l_\varepsilon} \times V_1}$ $K' = (C-1) \times V_2$	
V ₁ y V ₂ se relacionan con la varianza y covarianza del numerador y denominador de la potencia relativa de las preparaciones muestra. Estas se obtienen con las siguientes fórmulas:		
	$V_1 = \frac{6}{n \times (2 \times D + 1)} \times \left(\frac{1}{D \times (D + 1)} + \frac{3}{2 \times (2 \times D + 1) + P \times D \times (D - 1)} \right)$ $V_2 = \frac{3 \times D \times (D + 1)}{(3 \times D + 1) \times (D + 2) + P \times D \times (D - 1)}$	
Al multiplicar los límites de confianza por la potencia que se supone posee la preparación muestra (A _m , A _z ..., A _w) se obtienen los límites de potencia estimados de dicha preparación. Si es necesario se deben multiplicar por el cociente del intervalo de las dosis de la preparación muestra, respecto al de la preparación patrón relativa, cuando estos no sean equivalentes:		
	$\left(R'_m \times \frac{I_m}{I_p}, R'_z \times \frac{I_z}{I_p}, \dots, R'_w \times \frac{I_w}{I_p} \right)$	
3.3.2. Diseño PD		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
Las fórmulas son las mismas que para el diseño (PD+1) a excepción de que:		
$a' = a$ $V_1 = \frac{6}{n \times D \times (2 \times D + 1)} \times \left(\frac{1}{D + 1} + \frac{3}{P \times (D - 1)} \right)$ $V_2 = \frac{3 \times (D + 1)}{3 \times (D + 1) + P \times (D - 1)}$		
3.4 Símbolos		
A_m	Potencia reportada en el marbete de la preparación muestra m.	
A_z	Potencia reportada en el marbete de la preparación muestra z.	
A_w	Potencia reportada en el marbete de la preparación muestra w.	
a, a'	Ordenada al origen o intersección de la relación dosis - respuesta global (común a todas las preparaciones).	
a_p	Ordenada al origen o intersección de la relación dosis - respuesta de la preparación patrón	
a_m	Ordenada al origen o intersección de la relación dosis - respuesta de la preparación muestra m.	
a_z	Ordenada al origen o intersección de la relación dosis - respuesta de la preparación muestra z.	
a_w	Ordenada al origen o intersección de la relación dosis - respuesta de la preparación muestra w.	
B	Blanco o media aritmética de la repuesta de la preparación blanco.	
b	Pendiente o coeficiente del efecto lineal de la relación dosis - respuesta global (común a todas las preparaciones).	
b_p	Pendiente de la relación dosis - respuesta de la preparación patrón.	
b_m	Pendiente de la relación dosis - respuesta de la preparación muestra m.	
b_z	Pendiente de la relación dosis respuesta de la preparación muestra z.	
b_w	Pendiente de la relación dosis - respuesta de la preparación muestra w.	
b'_p	Pendiente corregida de la relación dosis - respuesta, de la preparación patrón.	
b'_m	Pendiente de la relación dosis - respuesta de la preparación muestra m.	
b'_z	Pendiente de la relación dosis - respuesta de la preparación muestra z.	



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
b'_w	Pendiente de la relación dosis - respuesta de la preparación muestra w.	
C	Factor de corrección en el cálculo del intervalo de confianza al 95% para el valor de la potencia relativa de la preparación muestra.	
C_1, C_2, \dots, C_n	Media aritmética de cada columna en el diseño cuadrado latino.	
D	Número de dosis.	
DBA	Diseño en bloques al azar.	
DCA	Diseño completamente al azar.	
DCL	Diseño en cuadrado latino.	
ε	Error del ensayo.	
F_{cal}	Valor calculado de la distribución F de Fisher.	
F_{cri}	Valor crítico de la distribución F de Fisher, dependiente de los grados de libertad del numerador, de los grados de libertad del denominador y del error de tipo I ($\alpha = 0.05$).	
gl	Grados de libertad.	
H_B	Factor multiplicador del blanco.	
H_I	Factor multiplicador de la intersección u ordenada al origen.	
I_p	Intervalo entre dosis de la preparación patrón.	
I_m	Intervalo entre dosis de la preparación muestra m.	
I_z	Intervalo entre dosis de la preparación muestra z.	
I_w	Intervalo entre dosis de la preparación muestra w.	
K	Factor de corrección en el cálculo de algunas sumas de cuadrados.	
K'	Factor de corrección en el cálculo del intervalo de confianza al 95% para el valor de la potencia relativa de la preparación muestra que considera la covarianza.	
L_p	Efecto lineal de la respuesta de la preparación patrón	
L_m	Efecto lineal de la respuesta de la preparación muestra m.	
L_z	Efecto lineal de la respuesta de la preparación muestra z.	
L_w	Efecto lineal de la respuesta de la preparación muestra w.	
m	Preparación muestra m o total de las medias aritméticas de la respuesta de la preparación muestra m.	
m_1	Media aritmética de la repuesta de la preparación muestra m a la dosis 1.	
m_2	Media aritmética de la repuesta de la preparación muestra m a la dosis 2.	



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
m_D	Media aritmética de la repuesta de la preparación muestra m a la dosis D.	
MC	Media de cuadrados.	
NL	No linealidad.	
NL_p	Efecto no lineal de la respuesta de la preparación patrón.	
NL_m	Efecto no lineal de la respuesta de la preparación muestra m.	
NL_z	Efecto no lineal de la respuesta de la preparación muestra z.	
NL_w	Efecto no lineal de la respuesta de la preparación muestra w.	
n	Número total de datos de pares ordenados dosis - respuesta	
P	Número de preparaciones	
p	Preparación patrón o total de las medias aritméticas de la respuesta de la preparación patrón.	
p_1	Media aritmética de la repuesta de la preparación patrón a la dosis 1.	
p_2	Media aritmética de la repuesta de la preparación patrón a la dosis 2.	
p_D	Media aritmética de la repuesta de la preparación patrón a la dosis D.	
R	Regresión lineal.	
R'_m	Potencia relativa de la preparación muestra m respecto de la preparación patrón.	
R'_z	Potencia relativa de la preparación muestra z respecto de la preparación patrón.	
R'_w	Potencia relativa de la preparación muestra w respecto de la preparación patrón.	
R_1, R_2, \dots, R_n	Media aritmética de cada renglón en el diseño en bloques al azar o cuadrado latino.	
r	Número de réplicas de un tratamiento o del blanco	
SC	Suma de cuadrados.	
T_p	Suma de los cuadrados de las medias aritméticas de la respuesta de la preparación patrón.	
T_m	Suma de los cuadrados de las medias aritméticas de la respuesta de la preparación muestra m.	
T_z	Suma de los cuadrados de las medias aritméticas de la respuesta de la preparación muestra z.	
T_w	Suma de los cuadrados de las medias aritméticas de la respuesta de la preparación muestra w.	
TOT	Total.	
TR	Tratamientos.	



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
$t_{0.975, g l_{\varepsilon}}$	Valor de la distribución t de Student relacionado con grados de libertad del error del ensayo y un nivel de probabilidad de $1 - \alpha/2$, donde α (error de tipo I) = 0.05.	
VAR(y)	Varianza de la respuesta.	
V_1	Coeficiente relacionado con la varianza de la respuesta que se usa en el factor de corrección para el cálculo del intervalo de confianza al 95% para el valor de la potencia relativa de la preparación muestra.	
V_2	Coeficiente relacionado con la covarianza de la respuesta que se usa en el factor de corrección para el cálculo del intervalo de confianza al 95% para el valor de la potencia relativa de la preparación muestra.	
w	Preparación muestra w o total de las medias aritméticas de la respuesta de la preparación muestra w.	
w_1	Media aritmética de la repuesta de la preparación muestra w a la dosis 1.	
w_2	Media aritmética de la repuesta de la preparación muestra w a la dosis 2.	
w_D	Media aritmética de la repuesta de la preparación muestra w a la dosis D.	
x	Dosis.	
y	Respuesta.	
z	Preparación muestra z o total de las medias aritméticas de la respuesta de la preparación muestra z.	
z_1	Media aritmética de la repuesta de la preparación muestra z a la dosis 1.	
z_2	Media aritmética de la repuesta de la preparación muestra z a la dosis 2.	
z_D	Media aritmética de la repuesta de la preparación muestra z a la dosis D.	
4. Ejemplo de cálculo de potencia y límites de confianza por el modelo de razón de pendientes.		
Un laboratorio realiza un ensayo cromogénico de la actividad del factor VIII en concentrados. Se preparan tres diluciones equivalentes tanto del patrón como de 2 preparación muestra (muestra M y muestra Z). No se prepara un blanco, ya que se espera una relación dosis-respuesta lineal para dosis bajas. Se preparan ocho réplicas de cada		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*																																																						
dilución. Los resultados de la zona de las áreas de precipitación en mm², se reportan en la <i>tabla 7</i> .																																																								
<p><i>Tabla 7. Resultados del área de precipitación (mm²), para un diseño 3 preparaciones 4 dosis y 2 réplicas sin blanco para el ensayo cromogénico del factor VIII sin blanco.</i></p>																																																								
<table><tr><td></td><td colspan="6">PREPARACIÓN</td></tr><tr><td rowspan="3">DOSIS DE LA DILUCIÓN µg/mL</td><td colspan="2">PATRÓN</td><td colspan="2">MUESTRA m</td><td colspan="2">MUESTRA z</td></tr><tr><td colspan="2">RÉPLICA</td><td colspan="2">RÉPLICA</td><td colspan="2">RÉPLICA</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>7.5</td><td>18.0</td><td>18.0</td><td>15.1</td><td>16.8</td><td>15.4</td><td>15.7</td></tr><tr><td>15.0</td><td>22.8</td><td>24.5</td><td>23.1</td><td>24.2</td><td>20.2</td><td>18.6</td></tr><tr><td>22.5</td><td>30.4</td><td>30.4</td><td>28.9</td><td>27.4</td><td>24.2</td><td>23.1</td></tr><tr><td>30.0</td><td>35.7</td><td>36.6</td><td>34.4</td><td>37.8</td><td>27.4</td><td>27.0</td></tr></table>				PREPARACIÓN						DOSIS DE LA DILUCIÓN µg/mL	PATRÓN		MUESTRA m		MUESTRA z		RÉPLICA		RÉPLICA		RÉPLICA		1	2	1	2	2	2	7.5	18.0	18.0	15.1	16.8	15.4	15.7	15.0	22.8	24.5	23.1	24.2	20.2	18.6	22.5	30.4	30.4	28.9	27.4	24.2	23.1	30.0	35.7	36.6	34.4	37.8	27.4	27.0
	PREPARACIÓN																																																							
DOSIS DE LA DILUCIÓN µg/mL	PATRÓN		MUESTRA m		MUESTRA z																																																			
	RÉPLICA		RÉPLICA		RÉPLICA																																																			
	1	2	1	2	2	2																																																		
7.5	18.0	18.0	15.1	16.8	15.4	15.7																																																		
15.0	22.8	24.5	23.1	24.2	20.2	18.6																																																		
22.5	30.4	30.4	28.9	27.4	24.2	23.1																																																		
30.0	35.7	36.6	34.4	37.8	27.4	27.0																																																		
Para este caso la gráfica preparación dosis vs respuesta correspondiente de los resultados de se presenta en la <i>figura 2</i> . En esta se puede observar la aplicación del modelo de razón de pendientes y que la potencia de la preparación muestra “m”, es similar a la preparación patrón (pendientes similares) y la potencia de la preparación muestra “z”, es menor a la preparación patrón (pendiente menor “z” a la de “p”). También se puede observar que el valor en las 3 preparaciones potencialmente presenta la misma ordenada al origen.																																																								



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice

Debe decir

Justificación*

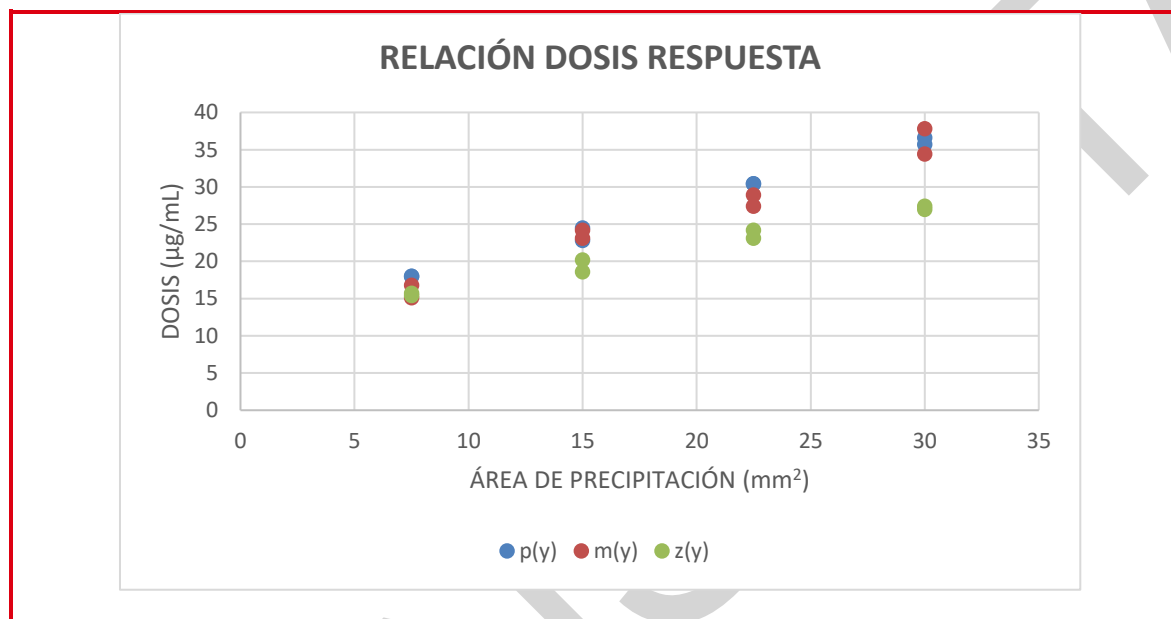


Figura 2. Relación dosis respuesta para el ensayo cromogénico de la actividad del factor VIII.



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*	
4.1. Cálculos preliminares.			
Según el numeral 3.2.1 y la tabla 4, lo que genera la tabla 8.			
Tabla 8. Cálculos preliminares para bioensayos de razón de pendientes con 4 dosis, 3 preparaciones y 2 réplicas para un diseño PD para un ensayo cromogénico de la actividad del factor VIII.			
PREPARACIÓN P=3	PATRÓN (p)	MUESTRA (m)	MUESTRA (z)
	1	2	3
Media aritmética de la respuesta a dosis 1	$\frac{18.0 + 18.0}{2} = 18$	$\frac{15.1 + 16.8}{2} = 15.95$	$\frac{15.4 + 15.7}{2} = 15.55$
Media aritmética de la respuesta a dosis 2	$\frac{22.8 + 24.5}{2} = 23.65$	$\frac{23.1 + 24.2}{2} = 23.65$	$\frac{20.2 + 18.6}{2} = 19.4$
Media aritmética de la respuesta a dosis 3	$\frac{30.4 + 30.4}{2} = 30.4$	$\frac{28.9 + 27.4}{2} = 28.15$	$\frac{24.2 + 23.1}{2} = 23.65$
Media aritmética de la respuesta a dosis 4 D=4	$\frac{35.7 + 36.6}{2} = 36.15$	$\frac{34.4 + 37.8}{2} = 36.1$	$\frac{27.4 + 27}{2} = 27.2$
Total de las medias aritméticas de cada preparación	$p = 18 + 23.65 + 30.4 = 108.2$	$m = 15.95 + 23.65 + 28.15 = 103.85$	$z = 15.55 + 19.4 + 23.65 = 85.8$
Tratamientos	$T_p = 18^2 + 23.65^2 + 30.4^2 + 36.15^2 = 3114.305$	$T_m = 15.95^2 + 23.65^2 + 28.15^2 + 36.1^2 = 2909.3075$	$T_z = 15.55^2 + 19.4^2 + 23.65^2 + 27.2^2 = 1917.325$
Efecto Lineal	$L_p = 1(18) + 2(23.65) + 3(30.4) + 4(36.15) = 301.1$	$L_m = 1(15.95) + 2(23.65) + 3(28.15) + 4(36.1) = 292.1$	$L_z = 1(15.55) + 2(19.4) + 3(23.65) + 4(27.2) = 234.1$
Ordenada al Origen	$a_p = (4(4) + 2)108.2 - 6(301.1) = 141$	$a_m = (4(4) + 2)103.85 - 6(292.1) = 116.7$	$a_z = (4(4) + 2)85.8 - 6(234.1) = 139.8$
Pendiente	$b_p = 2(301.1) - (4 + 1)108.2 = 61.2$	$b_m = 2(292.1) - (4 + 1)103.85 = 64.95$	$b_z = 2(234.1) - (4 + 1)85.8 = 39.2$



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice		Debe decir	Justificación*
Efecto No Lineal*	$NL_p = 3114.305 - \frac{108.2^2}{4} - \frac{3(61.2^2)}{4^{3-4}} = 0.223$	$NL_m = 2909.3075 - \frac{103.85^2}{4} - \frac{3(64.95^2)}{4^{3-4}} = 2.22675$	$NL_z = 1917.325 - \frac{85.8^2}{4} - \frac{3(39.2^2)}{4^{3-4}} = 0.083$
	$H_I = \frac{2}{4(4^3 - 2(4^2) - 2(4))} = 0.00926$	$a = \frac{141 + 116.7 + 139.8}{3(4^2 - 4)} = 11.04167$	$K = \frac{2(108.2 + 103.85 + 85.8)}{3(4)} = 14785.77042$
4.2. Cálculos de los grados de libertad y suma de cuadrados del ANADEVA.			
Según el numeral 3.2.2 y la tabla 5, lo que genera la tabla 9.			



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*		
Tabla 9. Cálculo de grados de libertad y suma de cuadrados de las diferentes fuentes de variación para el modelo de razón de pendientes para el diseño con 4 dosis, 3 preparaciones y 2 réplicas para un diseño PD para un ensayo cromogénico de la actividad del factor VIII.				
FUENTE DE VARIACIÓN (FV)	GRADOS DE LIBERTAD (gl)	SUMA DE CUADRADOS (SC)		
TRATAMIENTOS (TR)	$gl_{TR} = 3(4) - 1 = 11$	$SC_{TR} = 2(3114.305 + 2909.3075 + 1917.325) - 14785.77042 = 1096.20458$		
REGRESIÓN LINEAL	$gl_R = 3$	$SC_R = 1096.20458 - 3.47389 - 5.06550 = 1087.66519$		
INTERSECCIÓN (a)	$gl_a = 2$	$SC_a = 0.00926[141^2 + 116.7^2 + 139.8^2 - 3(4^2 - 4)^2(11.04167^2)] = 3.47389$		
NO LINEALIDAD (NL)*	$gl_{NL} = 3(4 - 2) = 6$	$SC_{NL} = 2(0.223 + 2.22675 + .083) = 5.06550$		
ERROR DEL BIOENSAYO PARA DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR (ϵ_{DCA}).	$gl_{\epsilon_{DCA}} = 3(4)(2 - 1) = 12$	$SC_{DCA} = 1109.01958 - 1096.20458 = 12.815$		
TOTAL (TOT)	$gl_{TOT} = 24 - 1 = 23$	$SC_{TOT} = 23(48.21824) = 1109.01958$		
	$n = 3(4)(2) = 24$	$VAR(y) = \frac{(24(18.0^2 + 18.0^2 + \dots + 27.0^2)) - (18.0 + 18.0 + \dots + 27.0)^2}{24(24 - 1)} = 48.21824$		
4.3. Cálculos de la inferencia del ANADEVA.				
Llevar a cabo el procedimiento inferencial como se muestra en la tabla 6, lo que genera la tabla 10.				
Tabla 10. Cálculos para la inferencia del ANADEVA e inferencia o interpretación para el modelo de razón de pendientes para el diseño con 4 dosis, 3 preparaciones y 2 réplicas para un diseño PD para un ensayo cromogénico de la actividad del factor VIII.				
FUENTE DE VARIACIÓN (FV)	MEDIA DE CUADRADOS (MC)	F _{cal}	F _{cri}	INFERENCIA



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice		Debe decir		Justificación*
TRATAMIENTOS (TR)	$MC_{TR} = \frac{1096.20458}{11} = 99.65496$	$F_{cal_{TR}} = \frac{99.65496}{\frac{1.06792}{93.317}} =$	$F_{cri_{TR}} = F_{11,12,0.05} = 2.72$	YA QUE $93.317 > 3.49$ EXISTE EFECTO DE TRATAMIENTOS
REGRESIÓN LINEAL (R)	$MC_R = \frac{1087.66519}{3} = 362.55506$	$F_{cal_R} = \frac{362.55506}{\frac{1.06792}{339.498}} =$	$F_{cri_R} = F_{3,12,0.05} = 3.49$	YA QUE $339.498 > 3.89$ EXISTE EFECTO DE REGRESIÓN LINEAL
INTERSECCIÓN (a)	$MC_a = \frac{3.47389}{2} = 1.73694$	$F_{cal_a} = \frac{1.73694}{\frac{1.06792}{1.626}} =$	$F_{cri_a} = F_{2,12,0.05} = 3.89$	YA QUE $1.626 < 3.00$ NO EXISTE EFECTO DE LA INTERSECCIÓN
NO LINEALIDAD (NL)	$MC_{NL} = \frac{5.06550}{6} = 0.84425$	$F_{cal_{NL}} = \frac{0.84425}{\frac{1.06792}{0.791}} =$	$F_{cri_{NL}} = F_{6,12,0.05} = 3.00$	YA QUE $0.791 < 2.69$ NO EXISTE EFECTO DE LA NO LINEALIDAD
ERROR DEL BIOENSAYO PARA DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR (ϵ_{DCA}).	$MC_{\epsilon_{DCA}} = \frac{12.815}{12} = 1.06792$			
TOTAL (TOT)	$MC_{TOT} = \frac{1109.01958}{23} = 48.21824$			
Llevar a cabo la evaluación de la validez para el cálculo de la potencia de las muestras “m” y “z” en				



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
función del numeral 3.3.2 para el caso de 3 dosis o más, se cumplen los requisitos ya que:		
<ul style="list-style-type: none"> • La variación debida a los tratamientos es significativa ($93.317 > 2.72$), • La variación debida a la regresión lineal es significativa ($339.498 > 3.49$), • La variación debida a la ordenada al origen no es significativa ($1.626 < 3.89$) y • La variación debida a la no linealidad no es significativa ($0.791 < 3.00$). 		
Por lo que se procede a calcular la potencia y sus límites de confianza como se describe a continuación.		
4.5. Estimación de la potencia y sus límites de confianza.		
La ordenada al origen común (α') para las preparaciones se obtiene considerando el numeral 3.3.2 y la <i>tabla 8</i> :		
$\alpha' = 11.04167$		
La pendiente de la preparación patrón (b_p') y de manera similar para cada una de las preparaciones muestra (b_m' y b_z') se obtienen con las siguientes fórmulas:		
$b_p' = \frac{6 \times L_p - 3 \times D \times (D+1) \times \alpha'}{2 \times D^3 + 3 \times D^2 + D}$ $b_m' = \frac{6 \times L_m - 3 \times D \times (D+1) \times \alpha'}{2 \times D^3 + 3 \times D^2 + D}$		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
$b'_z = \frac{6 \times L_z - 3 \times D \times (D+1) \times a'}{2 \times D^3 + 3 \times D^2 + D}$		
Al sustituir y reducir:		
$b'_p = \frac{6(301.1) - 3(4)(4+1)(11.04167)}{2(4^3) + 3(4^2) + 4} = 6.35611$		
$b'_m = \frac{6(292.1) - 3(4)(4+1)(11.04167)}{2(4^3) + 3(4^2) + 4} = 6.05611$		
$b'_z = \frac{6(234.1) - 3(4)(4+1)(11.04167)}{2(4^3) + 3(4^2) + 4} = 4.12278$		
La potencia relativa para cada preparación se calcula con las siguientes fórmulas:		
$R'_m = \frac{b'_m}{b'_p}$ $R'_z = \frac{b'_z}{b'_p}$		
Al sustituir y reducir:		
$R'_m = \frac{6.05611}{6.35611} = 0.95280$ $R'_z = \frac{4.12278}{6.35611} = 0.64863$		
La potencia se puede expresar en porcentaje, lo que da respectivamente 95.28 % y 64.86%.		
Para obtener el intervalo de confianza al 95% para el verdadero valor de la potencia relativa para cada muestra es necesario realizar los siguientes cálculos preliminares:		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
	$V_1 = \frac{6}{n \times D \times (2 \times D + 1)} \times \left(\frac{1}{D+1} + \frac{3}{P \times (D-1)} \right)$ $V_2 = \frac{3 \times (D+1)}{3 \times (D+1) + P \times (D-1)}$ $C = \frac{b_p'^2}{b_p'^2 - \sqrt{MC_\varepsilon} \times t_{0.975, gl_\varepsilon} \times V_1}$ $K' = (C-1) \times V_2$	
Al sustituir y reducir:		
	$V_1 = \frac{6}{24(4)(2(4)+1)} \left(\frac{1}{4+1} + \frac{3}{3(4-1)} \right) = 0.00370$ $V_2 = \frac{3(4+1)}{3(4+1)+3(4-1)} = 0.625$ <p>$t_{0.975,12} = 2.18$ (valor de la distribución t de Student, véase <i>tabla 1</i> del apartado <i>Tablas estadísticas</i>).</p> $C = \frac{6.35611^2}{6.35611^2 - \sqrt{1.06792}(2.18)(0.00370)} = 1.00046$ $K' = (1.00046 - 1)0.625 = 0.00029$	
Los límites de confianza inferior y superior al 95% (LIC _m , LSC _m) se calculan con las siguientes fórmulas para la muestra “m”.		
	$LIC_m = C \times R'_m - K' - \sqrt{(C-1) \times (C \times R_m'^2 + 1) + K' \times (K' - 2 \times C \times R'_m)}$	



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
$LSC_m = C \times R'_m - K' + \sqrt{(C-1) \times (C \times R'^2_m + 1) + K' \times (K' - 2 \times C \times R'_m)}$		
Al sustituir y reducir:		
$LIC_m = 1.00046(0.95280) - 0.00029 - \sqrt{(1.00046 - 1)((1.00046)(0.95280^2 + 1) + (0.00029 - 2(1.00046)(0.95280))} = 0.93470$		
$LSC_m = 1.00046(0.95280) - 0.00029 + \sqrt{(1.00046 - 1)((1.00046)(0.95280^2 + 1) + (0.00029 - 2(1.00046)(0.95280))} = 0.97121$		
Los límites obtenidos se pueden expresar en porcentaje, lo que da respectivamente 93.47 %, 97.12 %.		
Los límites de confianza inferior y superior al 95% (LIC_z , LSC_z) se calculan con las siguientes fórmulas para la muestra “z”.		
$LIC_z = C \times R'_z - K' - \sqrt{(C-1) \times (C \times R'^2_z + 1) + K' \times (K' - 2 \times C \times R'_z)}$		
$LSC_z = C \times R'_z - K' + \sqrt{(C-1) \times (C \times R'^2_z + 1) + K' \times (K' - 2 \times C \times R'_z)}$		
Al sustituir y reducir:		
$LIC_z = 1.00046(0.64863) - 0.00029 - \sqrt{(1.00046 - 1)((1.00046)(0.64863^2 + 1) + (0.00029 - 2(1.00046)(0.64863))} = 0.63180$		
$LSC_z = 1.00046(0.64863) - 0.00029 + \sqrt{(1.00046 - 1)((1.00046)(0.64863^2 + 1) + (0.00029 - 2(1.00046)(0.64863))} = 0.66548$		
Los límites obtenidos se pueden expresar en porcentaje, lo que da respectivamente 63.18 %, 66.55 %.		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.