



COLEGIO DE POSTGRADUADOS
INSTITUCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS AGRÍCOLAS

CAMPUS MONTECILLO

POSTGRADO DE SOCIOECONOMÍA, ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA
ESTADÍSTICA

**BIOEQUIVALENCIA EN CASOS
DE NO NORMALIDAD**

BLANCA ISABEL HERNANDEZ LARA

TESIS

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL
PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

MONTECILLO, TEXCOCO, EDO. DE MÉXICO

2010

La presente tesis, titulada: “**BIOEQUIVALENCIA EN CASOS DE NO NORMALIDAD**”, realizada por la alumna: **Blanca Isabel Hernández Lara**, bajo la dirección del Consejo Particular indicado, ha sido aprobada por el mismo y aceptada como requisito parcial para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS

SOCIOECONOMÍA, ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA
ESTADÍSTICA

CONSEJO PARTICULAR

CONSEJERO:

Dr. Benito Ramírez Valverde

ASESOR:

M.C. Juan Valente Hidalgo Contreras

ASESOR:

M.C. Josafhat Salinas Ruiz

Montecillo, Texcoco, Edo. de México, Julio 2010.

BIOEQUIVALENCIA EN CASOS DE NO NORMALIDAD

Blanca Isabel Hernández Lara

RESUMEN

La bioequivalencia es el procedimiento mediante el cual se decide si dos medicamentos uno de prueba y otro de referencia, se diferencian en un 20% por ciento o menos en términos de su velocidad y grado de absorción en los individuos. La prueba más usada para analizar este tipo de experimentos es la prueba de Shuirmann basada en la distribución normal. En este trabajo se propone una prueba basada en la transformación a rangos como una alternativa no paramétrica a la prueba de bioequivalencia de Shuirmann que mantenga el tamaño de prueba y una potencia aceptable en situaciones de no Normalidad. Se realizó un estudio de simulación para evaluar el comportamiento de la prueba supuesta comparándola con la prueba de Shuirmann y su alternativa no paramétrica Wilcoxon Mann Whitney para comparar la prueba propuesta, las condiciones simuladas incluyeron situaciones provenientes de distribución normal, uniforme y exponencial con distintas varianzas. Se encontró que cuando la varianza de las poblaciones estudiadas se incrementan, la potencia de las tres pruebas disminuye y que la prueba propuesta es superior en potencia en la distribución exponencial, manteniendo en niveles razonables el tamaño de la prueba.

Palabras clave: Transformación a rangos, AUC, C_{max} .

BIOEQUIVALENCE IN CASES OF NON-NORMATIVITY

Blanca Isabel Hernández Lara

ABSTRACT

Bioequivalence is the procedure through which is determined whether two medicines, one in trials and one for reference, are differenced by 20% or less in terms of their speed and degree of absorption in individuals. The most commonly used test to analyse this type of experiments is the Shuirmann test, based on a normal distribution. In this paper is proposed a test based on the transformation of the data into ranges as a non-parametric alternative to the Shuirmann bioequivalence test, and which maintains the sample size and an acceptable power under situations of non-normality. A simulation study was done to assess the performance of the supposed test compared against the Shuirmann test and its non-parametric alternative Wilcox Mann Whitney. To compare the proposed test, the simulated conditions included situations from normal, uniform, and exponential distributions with different variances. It was found that when the variance of the studied populations increases, the power of all three tests decreases, and the proposed test has a greater power in the exponential distribution, maintaining the sample size at reasonable levels.

Key words: Transformation into ranges, AUC, C_{\max} .

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico brindado para la realización de mis estudios de maestría.

Al Colegio de Postgraduados por todo el apoyo que me brindó durante mis estudios de Maestría, con una mención especial a todo el cuerpo docente del Programa en Estadística del Instituto de Socioeconomía, Estadística e Informática por sus enseñanzas y su invaluable contribución en mi formación académica.

Especialmente a los integrantes de mi Consejo Particular:

Dr. Gustavo Ramírez Valverde, por su apoyo incondicional que hizo posible la culminación de este trabajo con su excelente dirección.

Dr. Benito Ramírez Valverde, por la revisión detallada del trabajo y por sus comentarios tan acertados para la culminación de este trabajo.

M.C. Juan Valente Hidalgo Contreras por su ayuda desinteresada en la realización de este trabajo.

M.C. Josafhat Salinas Ruíz por sus sugerencias y comentarios en el proceso de este trabajo.

A mis compañeros de clases y al personal administrativo por su amabilidad, por todo su apoyo y colaboración durante mi estancia.

A los nuevos y grandes amigos por su gran apoyo, motivación y confianza: Ángela, Dayna, Cecy, Esperanza, Emma, Paulino, René, Luis, Juan Diego, David y a la familia Aguirre Salado.

Al Instituto Tecnológico Superior de Tantoyuca, por su apoyo en el transcurso de mi titulación.

DEDICATORIA

A Dios por estar presente siempre en mi vida y por darme una oportunidad más, gracias padre eterno.

A mis padres por su amor, su apoyo, su confianza, su motivación, gracias por siempre gracias.

A mis hermanos por que siempre han sido parte de mi inspiración.

A mis sobrinos por ese amor que me brindan y por ser la alegría de mi corazón

A mis tíos y abuelitos por su gran cariño, confianza y apoyo, gracias.

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN	1
II.- OBJETIVOS.....	2
III.- REVISIÓN DE LITERATURA	3
3.1.- BIOEQUIVALENCIA	3
3.2.- PARÁMETROS DE EVALUACIÓN	5
3.3.-DISEÑOS EXPERIMENTALES.....	6
3.4.-MODELO MATEMÁTICO.....	7
3.5.-PRUEBAS PARAMÉTRICAS.....	8
3.5.1.- HIPÓTESIS DE INTERVALO.....	8
3.5.2.-EI INTERVALO DE CONFIANZA APROXIMADO	9
3.5.3.- El clásico intervalo de confianza (shortest).	10
3.5.4.- El procedimiento de Schuirmann de dos pruebas unilaterales.....	10
3.5.5- PRUEBA DE ANDERSON Y HAUCK'S	11
3.6.-METODOS NO PARAMÉTRICOS	11
3.6.1.-Tranformacion de los datos a rangos	11
3.6.2. -Prueba de suma de rangos de Wilcoxon.....	12
3.6.3.- Pruebas de permutación para dos muestras.....	15
3.6.4.- Prueba de bootstrap.....	15
3.6.4.1.-PASOS PARA LA PRUEBA DE BOOTSTRAP	16
IV.-COMPARACIÓN ENTRE LAS PRUEBAS PARA EVALUAR BIOEQUIVALENCIA.....	16
V.- METODOLOGÍA.....	17
5.1.- MODELO MATEMÁTICO.....	17
5.2.-PRUEBA PROPUESTA (RANGO).....	18
5.3.-CONDICIONES PARA LA SIMULACIÓN.....	20
VI.-RESULTADOS	21
VII. CONCLUSIONES	26
VIII.-BIBLIOGRAFÍA.....	27
IX.-ANEXOS.....	30

I.- INTRODUCCIÓN

La Bioequivalencia se presenta, cuando, por ejemplo, dos medicamentos uno de prueba y otro de referencia, se diferencian en un 20 por ciento o menos en términos de su velocidad y grado de absorción en los individuos, (FDA), Balthasar (1999). La evaluación de la bioequivalencia es un tema de investigación importante dentro del área de medicina, donde regularmente su estudio se aborda con la prueba de Shuirmann, Zhou, Coate y He (2004); el diseño experimental más habitual en este tipo de trabajos en el área de estadística es aplicando un diseño cruzado de dos secuencias, dos periodos, dos tratamientos y balanceado, A.N.M.A.T (2007). En la evaluación de la bioequivalencia, es de interés primordial el riesgo para el consumidor de aceptar por error la bioequivalencia, por ello con el fin de controlar este riesgo se formula el problema de decisión como bioinequivalencia en la hipótesis nula y como hipótesis alternativa la bioequivalencia, ([Hauschke D](#), [Steinijans VW](#), [Diletti E](#) 1990).

Cuando la población en esta área de la medicina no cumple con los supuestos de normalidad, independencia y homocedasticidad de varianzas, se han establecido algunas propuestas como son las pruebas no paramétricas. Estas pruebas son más flexibles y la población no necesita cumplir con los supuestos de normalidad en la distribución de las variables, y entre estas pruebas tenemos la de Wilcoxon-Mann-Whitney, Luzar y Stiffler (2002).

En este trabajo se pretende evaluar la bioequivalencia por medio de la prueba Wilcoxon – Mann-Whitney, que es para dos poblaciones independientes que no necesariamente cumplen con los supuestos de normalidad. Para realizar una comparación entre pruebas se plantea la prueba de Shuirmann y evaluar la potencia.

El planteamiento principal que se realiza en este trabajo es la transformación de los datos antes de aplicar la prueba de Shuirmann, esto con el objetivo de realizar la corrección de los datos, que no cumplan con los supuestos de normalidad.

Con estas tres pruebas se realiza la simulación con los datos de los parámetros a evaluar que son: AUC que describe el grado de absorción del fármaco y la C_{max} que es la máxima concentración observada tras la administración de la droga, para determinar bioequivalencia (FDA), Balthasar (1999), para que por medio de la potencia se evalué cual prueba es más confiable, y en base a ello realizar recomendaciones prudentes en el área de medicina la cual tiene enorme repercusión en la salud de los seres humanos, por ello, es de gran relevancia la investigación propuesta.

II.- OBJETIVOS

- Proponer una transformación a rangos como método alternativo cuando los supuestos de normalidad en una población de estudio no se cumplen.
- Evaluar el comportamiento de la prueba propuesta comparándola con las pruebas de Shuirmann, y una alternativa no paramétrica que en este caso es la prueba de Wilcoxon –Mann-Whitney.

III.-REVISION DE LITERATURA

3.1.- BIOEQUIVALENCIA

Existen diferentes conceptos de Bioequivalencia, que han ido evolucionado, al paso de los años, pero para entender este concepto, primero debe comprenderse el concepto de Biodisponibilidad, Equivalencia y Alternativas farmacéuticas.

Una definición dada por la guía de la FDA (Food and Drug Administration) 2003.

"La biodisponibilidad se define como la tasa y el grado en que el ingrediente activo o la fracción activa se absorbe de un producto medicinal y se convierte en disponible en el lugar de acción. Para los medicamentos que no estén destinados a ser absorbidos por el torrente sanguíneo, la biodisponibilidad puede evaluarse por medio de mediciones destinadas para reflejar el ritmo y la medida en que el principio activo o la fracción activa esté disponible en el sitio de acción. "

La definición de productos equivalentes y las alternativas farmacéuticas expresada por CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products,) 2001,

Equivalencia

"Los medicamentos son farmacéuticamente equivalentes si contienen la misma cantidad la misma sustancia activa (s) en las mismas dosis que satisfagan las normas de igual o similar forma.

Alternativas Farmacéuticas.

Son alternativas farmacéuticas si contienen la misma fracción activa, pero difieren en la forma química (sal, éter, etc.), de dicha fracción, o en la forma de dosificación o intensidad.

Un concepto de Bioequivalencia dado en la Bio-conferencia Internacional de Munich1994 (Skelly, 1995).

Bioequivalencia

"Dos medicamentos son bioequivalentes si son farmacéuticamente alternativas equivalentes o farmacéuticos y si su biodisponibilidad después de administración en la misma dosis molar son similares a tal grado que sus efectos, con respecto a la eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos. "

En la guía dada por la FDA (2003), tenemos el siguiente concepto de Bioequivalencia.

"La Bioequivalencia es definida como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y la medida en que el principio activo o la fracción activa en el sector farmacéutico

equivalentes o alternativas farmacéuticas están disponible en el lugar de la acción de los fármacos cuando se administran en la misma dosis molar bajo las mismas condiciones en un estudio pertinente.”

Chow y Liu (2000), menciona que existen diferentes criterios para evaluar bioequivalencia, que se han venido desarrollando y aplicando desde la década de 1970 y que son recomendaciones de reglamentación por instancias oficiales, como son: la regla del 80/20, la regla 75/75, la regla de $\pm 20\%$, y la regla 80% / 125% (en la actualidad la más ampliamente utilizada). La regla del 80/20 establece que para declarar la bioequivalencia, son requisito dos condiciones:

1. Las medias de la prueba (producto nuevo) y la referencia (testigo), no deben ser significativamente diferentes (normalmente en un nivel del 5%).

2. Debe ser al menos de un 80% potencia para detectar las diferencias, si la diferencia real es al menos igual al 20%, de la media de la referencia observada.

El 75/75 establece que al menos el 75% de los sujetos que muestran una biodisponibilidad de la nueva formulación que sea al menos del 75% de la correspondiente medida de biodisponibilidad de la formulación de referencia.

La regla del $\pm 20\%$ llega a la conclusión de que existe bioequivalencia si la biodisponibilidad media de la nueva fórmula, es de $\pm 20\%$ de la media de la formulación de referencia, μ_R , es decir, en términos de una relación de las medias, si $0.8 < \mu_T / \mu_R < 1.20$.

La mayoría de las agencias reguladoras (por ejemplo, CDER, 2001) recomiendan hacer todos los análisis para datos transformados a logaritmos. El 80% / 125% esta regla se adapta al criterio anterior de los análisis hechos a una escala logarítmica y, al mismo tiempo, admite bioequivalencia, que se indicarán en términos de una diferencia en vez de una relación. Si, en la escala de biodisponibilidad original, una relación geométrica entre el 0.8 y el 1.25 es admisible, es decir, $0,8 < M_T / M_R < 1.25 = 1 / 0,8$, asumiendo que las medias de las variables transformadas a logaritmos corresponden a las medias geométricas transformadas a logaritmos, esta desigualdad se convierte $-0,22314 = \log(0,8) < \mu_T - \mu_R < \log(1.25) = 0,22314$. Esta es la base de la norma de $\pm 0,223$ regla en la escala logarítmica, el equivalente al 80% / 125% regla en la escala original.

El $\pm 20\%$ y el 80% / 125% son los criterios utilizados en relación con el procedimiento inferencial para garantizar el control de errores tipo I y tipo II. El primero requiere métodos inferenciales con respecto a las medias, y la segunda, sobre la diferencia.

Metzler (1974) fue posiblemente el primer autor que reconoció la insuficiencia del enfoque de la prueba clásica en los estudios de biodisponibilidad y la necesidad de nuevos estudios.

En los siguientes temas se revisa las diferentes formas o criterios para la evaluación de bioequivalencia en forma paramétrica así como también se realizan una revisión para su evaluación con pruebas no paramétricas.

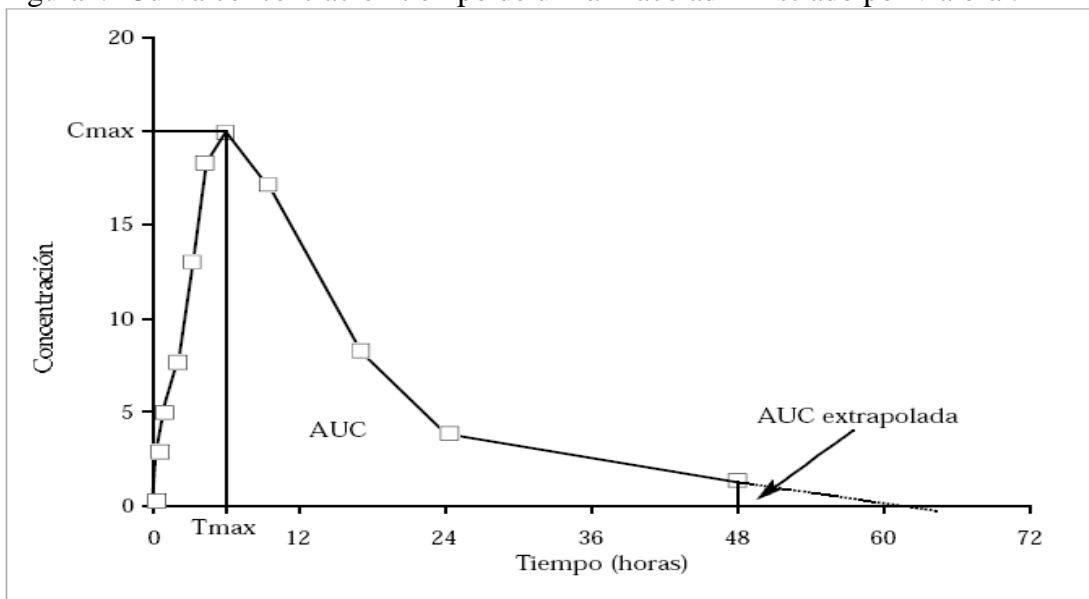
3.2.- PARAMETROS DE EVALUACIÓN

Los parámetros farmacocinéticos AUC_{0-t} , $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$, son los utilizados para evaluar Bioequivalencia, aunque AUC_{0-t} , $C_{m\acute{a}x}$ son los parámetros primarios a considerar que están autorizados por *Food and Drug Administration* (FDA) y la *agencia Europea* EMEA (European Medicines Agency), por ello se describirán con mayor precisión.

- AUC, es el área bajo la curva basada en la cantidad total de fármaco absorbida de las concentraciones del fármaco, frente al tiempo que puede ser medida por el método trapezoidal, se mide desde la administración del fármaco hasta la última muestra con concentración medible (AUC_{0-t}) o extrapolándola hasta que la concentración llegue a cero ($AUC_{0-\infty}$). Esta extrapolación se calcula como prolongación de la recta de la fase de eliminación (última concentración medida dividida por la constante de eliminación) y no debería ser superior al 20%.
- $C_{m\acute{a}x}$, velocidad de absorción, medida como la concentración máxima alcanzada.

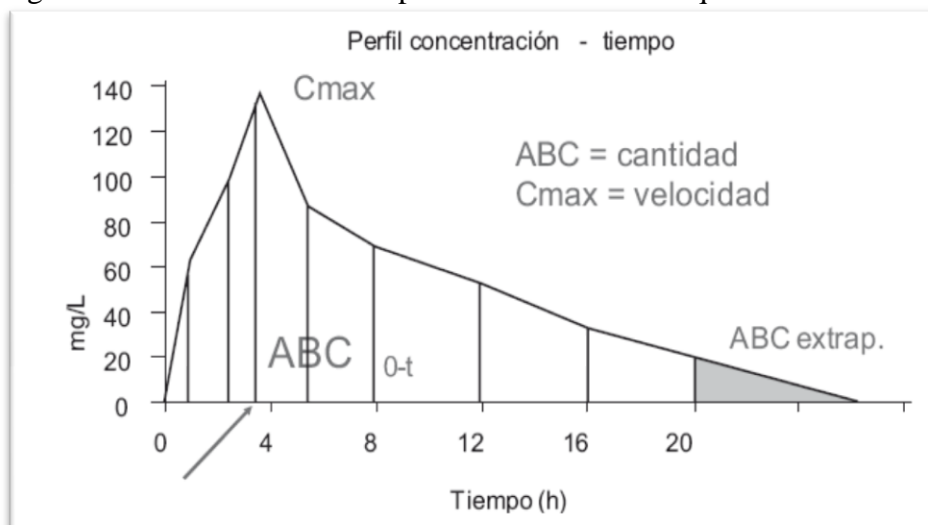
Los valores de AUC y $C_{m\acute{a}x}$, no siguen una distribución normal, por lo que las instancias reguladoras sanitarias recomiendan realizar una transformación logarítmica, a estos parámetros, o bien cuando no se puede asumir una distribución normal a pesar de la transformación logarítmica se debe utilizar una prueba no paramétrica, como el test de Wilcoxon. (Laosa, Guerra, López-Durán, Mosquera, Frías, 2009)

Figural.- Curva concentración tiempo de un fármaco administrado por vía oral.



Fuente.-Abad, Martínez, Gálvez (2005)

Figura2.- Parámetros cinéticos para la afirmación de equivalencia .



Fuente.- Laosa, Guerra, López-Durán, Mosquera, Frías, 2009.

3.3.-DISEÑOS EXPERIMENTALES

En la evaluación de la bioequivalencia se han aplicado, diferentes tipos de diseños experimentales entre ellos se encuentra el diseño secuencial, pero en la mayoría de los casos el más usado es el diseño cruzado, por las ventajas que ofrece, y debido a su importancia y su aplicación en este tipo de estudios se describirá a continuación.

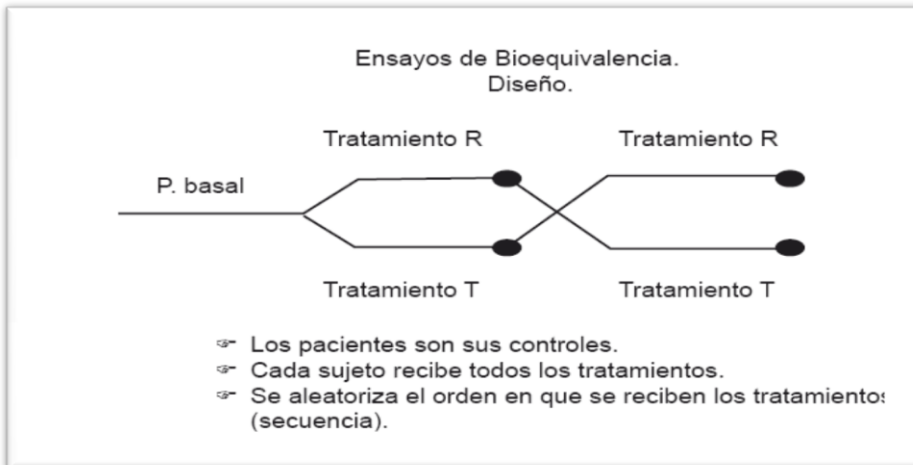
DISEÑO CRUZADO (CROSSOVER)

Se consideran dos grupos de un tamaño no menor a 12 de personas sanas en el experimento, esto de acuerdo a la agencia europea de medicamentos EMEA (por su sigla en inglés), a los cuales se les aplica el tratamiento referencia generalmente denominado por A al primer grupo y al segundo grupo se le aplica el tratamiento de prueba o test conocida por B, se deja un periodo de lavado con el objetivo que en esta etapa el individuo quede libre de residuos (carryovers), y posteriormente se aplican los dos tratamientos pero en forma inversa, al primer grupo se le aplica el tratamiento B y al segundo grupo se le aplica el tratamiento A. (Laosa, Guerra, López-Durán, Mosquera, Frías, 2009)

Es preciso aclarar que lo que se asigna al azar no es el fármaco, si no el orden en que lo recibirán, ya sea primero el tratamiento de referencia o bien el tratamiento de prueba y la otra posibilidad es de forma contraria, Guerra y Lubomirov(2006).

El diseño cruzado tiene la ventaja de poder estimar la variabilidad inter-sujeto e intra-sujeto, así como la variabilidad que se genera con la interacción sujeto por formulación, además proporciona una evaluación más confiable de la media de bioequivalencia (ABE), Wang, Chow (2002).

FIGURA 3.-Diseño cruzado, dos periodos, dos secuencias.



Fuente.- Laosa, Guerra, López-Durán, Mosquera, Frías (2009).

Stephen Senn (2006), Define a un diseño cruzado como "Un ensayo clínico cruzado es aquel en el que los sujetos reciben las secuencias de los tratamientos con el objeto de las diferencias entre el estudio de los tratamientos individuales.

El más simple de estos diseños es el de 2 x 2, en el cual el producto A se administra al grupo 1 y el B al grupo 2, en la misma oportunidad y luego en un segundo período no inferior a una semana o cuando se estime que el fármaco de la administración anterior ha sido totalmente eliminado, se invierten los grupos y los productos, es decir al grupo I se le administra el producto B y al grupo II al producto A. Un esquema como el señalado, en el cual cada individuo recibe ambas formulaciones en diferentes períodos de tiempo, se denomina diseño cruzado y tiene la ventaja de que cada sujeto actúa como su propio control.

3.4.-MODELO MATEMATICO (Shein-Chung how and Jen-pei Liu, 2000)

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{j,k} + C_{(j-1,k)} + e_{ijk}$$

Donde:

μ = Es la media general.

S_{ik} = El efecto aleatorio del sujeto ith en la kth secuencia,

Donde: $i=1,2,\dots, n_k$ y la $K= 1,2,\dots,g$;

P_j = El efecto fijo del jth periodo, donde $j=1,\dots,p$ y $\sum_j P_j = 0$

$F_{j,k}$ = El efecto fijo directo de la formulación en la kth secuencia.

$C_{(j-1,k)}$ = El efecto fijo de primer orden de los residuales de la formula en la kth secuencia el cual es administrado en el (j-1) th periodo.

Donde: $C_{(0,k)} = 0$, y $\sum C_{(j-1,k)} = 0$;

e_{ijk} = El (intra sujeto) error aleatorio en la observación Y_{ijk}

3.5.-PRUEBAS PARAMÉTRICAS

Las diferentes pruebas paramétricas que se utilizan en la evaluación de la bioequivalencia es cuando las muestras cumplen con los supuestos de normalidad, pero cuando los datos no se distribuyen normalmente la opción más común es la transformación logarítmica de los datos para aproximarla a una distribución normal y posteriormente ya aplicar una prueba paramétrica (How y Liu, 2000) que a continuación se describen.

3.5.1.- HIPOTESIS DE INTERVALO.

La evaluación de bioequivalencia está basada en la comparación de los perfiles de la biodisponibilidad entre formulaciones. Sin embargo, en la práctica es reconocido que dos formulaciones tendrán exactamente los mismos perfiles de biodisponibilidad. Por lo tanto si los perfiles de dos formulaciones difieren por menos en un límite significativo (clínico), los perfiles de las dos formulaciones pueden ser consideradas equivalentes. Basado en la idea, Schuirmann (1981) fue el primero en introducir el uso del intervalo de hipótesis para evaluar bioequivalencia.

La hipótesis de intervalo para evaluar bioequivalencia

Con base en la alternativa, que propone Hoenig, y Heisey (2001) se recomienda un cambio en el planteamiento de la hipótesis con una hipótesis nula de no diferencia a una hipótesis nula de no equivalencia. Finalmente las hipótesis quedan de la siguiente manera.

HIPOTESIS A PROBAR

H₀: bioinequivalencia vs H_a: bioequivalencia

Los autores Shuirmann (1981,1987) y Anderson y Hauck (1983), realizan la propuesta siguiente:

$$H_0: \mu_T - \mu_R \leq \Theta_L \text{ O } \mu_T - \mu_R \geq \Theta_U$$
$$H_a: \Theta_L < \mu_T - \mu_R < \Theta_U$$

Donde Θ_L y Θ_U son algunos límites clínicos significativos. El concepto de intervalo de hipótesis es mostrar bioequivalencia por el rechazo de la hipótesis nula de bioinequivalencia. Normalmente en los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, Θ_L Y Θ_U son frecuentemente seleccionados para ser el 20 % de la media μ_R de referencia . Donde es considerada la transformación logarítmica natural de los datos (x), la hipótesis correspondiente anterior puede ser probada:

$$H_0: \mu_T / \mu_R \leq \delta_L \text{ O } \mu_T / \mu_R \geq \delta_U$$
$$H_a: \delta_L < \mu_T / \mu_R < \delta_U$$

Donde $\delta_L = \exp(\Theta_L)$ y $\delta_U = \exp(\Theta_U)$

Note que esta prueba de hipótesis formulada en la escala de logaritmo es equivalente a aprobar la hipótesis antes planteada en su escala original. El intervalo de hipótesis puede ser descompuesta en dos pruebas unilaterales de hipótesis.

$$H_{o1}: \mu_T - \mu_R \leq \Theta_L$$

$$H_{a1}: \mu_T - \mu_R > \Theta_L$$

Y

$$H_{o2}: \mu_T - \mu_R \geq \Theta_U$$

$$H_{a2}: \mu_T - \mu_R < \Theta_U$$

Una biodisponibilidad relativamente alta o baja puede referirse a lo concerniente de la eficacia o satisfacción de la formulación de la prueba. Si se concluye que:

$\Theta_L < \mu_T - \mu_R$ (i.e. rechazar H_{o1}) y $\mu_T - \mu_R < \Theta_U$ (i.e. rechazar H_{o2}), entonces la conclusión es que $\Theta_L < \mu_T - \mu_R < \Theta_U$, esto es que μ_T y μ_R , son equivalentes .

3.5.2.-EL INTERVALO DE CONFIANZA APROXIMADO

Existen varias metodologías propuestas para evaluar bioequivalencia basadas en el concepto de intervalo de confianza.

Westlake, (1976) y Metzler, (1974), indicaron que el método de intervalo de confianza es el método apropiado para evaluar la equivalencia. Basado en el intervalo de confianza westlake, (1981) sugirió la siguiente acción para tomar una decisión:

Si un intervalo de confianza $(1-2\alpha)$ para la diferencia $(\mu_T - \mu_R)$ o la proporción (μ_T/μ_R) están dentro de los límites aceptados como recomendados por la agencia reguladora, entonces se acepta la formulación de prueba (i.e. la formulación de prueba es bioequivalente a la formulación de referencia); de lo contrario es rechazada.

Si la regla de $\pm 20\%$, como se ha indicado previamente, se adopta, entonces α es usualmente seleccionada como 0.05 y los límites aceptados (o límites equivalentes), según sea, son lo siguientes:

- (i) $\pm 20\%$ del promedio de biodisponibilidad observado para la formula de referencia si el intervalo de confianza del 90% para $\mu_T - \mu_R$ es usado o
- (ii) 80% y 120 % si el intervalo de confianza para μ_T/μ_R es usado.,

Así, se puede concluir bioequivalencia ya sea el caso de intervalo de confianza del 90% para la diferencia en el promedio de la biodisponibilidad de las dos formulaciones esta dentro $\pm 20\%$ de la media de referencia observada o el intervalo de confianza del 90 % para la proporción de la biodisponibilidad promedio de dos formulaciones esta dentro de los límites del 80% y 120%.

Note que las dos reglas de decisión son equivalentes cuando μ_R es conocida. Si bien el intervalo de confianza para la diferencia puede ser convertido a ser un

intervalo de confianza para la proporción, ellos pueden conducir a diferentes conclusiones de bioequivalencia donde \tilde{Y}_R es asumido a ser la μ_R verdadera.

3.5.3.- El clásico intervalo de confianza (shortest).

El clásico (shortest) $(1-2\alpha)$ intervalo de confianza puede ser obtenido basado en el siguiente t estadístico $T = \frac{(\tilde{Y}_T - \tilde{Y}_R) - (\mu_T - \mu_R)}{\sigma_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$, donde n_1 y n_2 son el número de

sujetos en secuencia 1 y 2 respectivamente, y σ_d es dada previamente bajo los supuestos de normalidad, T sigue una distribución central t student con grados de libertad $n_1 + n_2 - 2$.

Dado, el clásico intervalo de confianza $(1-2\alpha)$ para $\mu_T - \mu_R$ puede ser obtenida como sigue :

$$L_{1=} (\tilde{Y}_T - \tilde{Y}_R) - t(\alpha, n_1 + n_2 - 2) \hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

$$U_{1=} (\tilde{Y}_T - \tilde{Y}_R) + t(\alpha, n_1 + n_2 - 2) \hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

Sobre el intervalo de confianza para $\mu_T - \mu_R$ puede ser convertido dentro de un $(1-2\alpha)$ intervalo de confianza aproximado para μ_T / μ_R dividiéndolo por \tilde{Y}_R (asumiendo que \tilde{Y}_R es la media de referencia verdadera). Que es

$$L_{2=} \left(\frac{L_{1}}{\tilde{Y}_R} + 1 \right) \times 100\%$$

$$U_{2=} \left(\frac{U_{1}}{\tilde{Y}_R} + 1 \right) \times 100\%$$

3.5.4.- El procedimiento de Schuirmann de dos pruebas unilaterales.

La prueba de Shuirmann estuvo bajo un amplio proceso de estudio hasta que la FDA, la aprobó como un método adecuado para evaluar bioequivalencia, bajo la condición de fijar límites muy precisos, para la aceptación o rechazo. Dicho método se recomienda aplicar para evaluar AUC Y C_{max} entre dos formulaciones, con un nivel de significancia al 5%. Sánchez, Thielemann y Chávez,(1997), con un intervalo de confianza del 90% y que los parámetros AUC Y C_{max} , se encuentren dentro del intervalo de 80 y 120% basado en los datos una vez que se les aplico la transformación logarítmica, Wang, Hansheng and Chow, Shein-Chung(2002).

Este método debe cumplir con el supuesto de que los datos presenten normalidad, y consiste en dos pruebas unilaterales, esto es que para evaluar equivalencia entre la media del producto de referencia y la media del producto a evaluar, Shuirmann define dos t estadísticos:

$$T_1 = \frac{(\bar{x}_T - \bar{x}_R) - \theta_1}{S \sqrt{2/n}} \geq t_{1-\alpha(v)}$$

$$T_2 = \frac{\theta_2 (\bar{x}_T - \bar{x}_R)}{S \sqrt{2/n}} = t_{1-\alpha(v)}$$

Donde H_0 es rechazada a favor de la bioequivalencia

3.5.5- PRUEBA DE ANDERSON Y HAUCK'S.

Esta prueba también está basada en probar el intervalo de hipótesis, bajo el supuesto de normalidad, mediante el estadístico siguiente:

$$T_{AH} = \frac{(\tilde{Y}_T - \tilde{Y}_R) - \frac{\theta_L - \theta_U}{2}}{\sigma_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

T_{AH} sigue una distribución T no central con parámetro no central

$$\tilde{\delta} = \frac{(\mu_T - \mu_R) - \frac{\theta_L - \theta_U}{2}}{\sigma_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

3.6.-METODOS NO PARAMÉTRICOS

En la evaluación de la bioequivalencia, la prueba de Schuirmann (TOST) es ampliamente utilizado en estudios clínicos de interacciones entre fármacos. Sin embargo, requiere de supuestos de normalidad, que en la práctica de estudios clínicos dichos supuestos no siempre se cumplen, agregando que los tamaños de muestra son pequeños generalmente, lo que dificulta detectar la falta de normalidad, Zhou, He, Yuan,(2004), por ello diferentes autores presentan como una alternativa la propuesta de aplicación de la

Estadística no-paramétrica.-Las pruebas no paramétricas, no requieren asumir normalidad de la población y en un 99% su estructura se basa en la prueba de permutación en la cual las observaciones originales han sido remplazadas por rangos.

3.6.1.-TRANSFORMACION A DE LOS DATOS A RANGOS

Un problema en el área de estadística, es tratar de ajustar los problemas del mundo real para poder aplicar la teoría estadística, sobre todo que cumplan con los supuestos de normalidad, cuando en diferentes áreas estos supuestos no se cumplen, es por ello que han surgido otras alternativas como la transformación logarítmica, transformación de raíz cuadrada, etc. Conover e Iman (1981).

Entre las transformaciones ya mencionadas existe la transformación a rangos, es un método que nos dice:

“Dado un conjunto de números reales $\{x_1, \dots, x_m\}$ llamamos rango de uno cualquiera de sus elementos x_i , y lo denotamos $R(X_i)$, al lugar que ocupa x_i en el conjunto, luego de ordenarlo de menor a mayor, esto es:

$$R(x_i) = \sum_{h=1}^m 1_{\{x_h \leq x_i\}}$$

Cuando se tienen dos muestras (x_1, \dots, x_m) y (y_1, \dots, y_m) , llamamos estadístico lineal de rangos a un estadístico de la forma:

$$T = \sum_{i=1}^m \psi R X_i$$

La primera prueba basada explícitamente en un estadístico lineal de rangos que apareció en la bibliografía fue la de Wilcoxon.” Cabaña, (1984).

Conover e Iman (1981), nos dice que muchas de las pruebas no paramétricas más potentes se pueden trabajar de una forma combinada, esto es que una vez que aplicamos una transformación a rangos, se usan los datos transformados en vez de los originales, y posteriormente ya podemos aplicar una prueba habitual paramétrica, esto a dado como resultado a una clase de métodos no paramétricos que incluye el test de Wilcoxon-Mann-Whitney, la prueba de Kruskal-Wallis, el test de rangos con signo de Wilcoxon, la prueba de Friedman, de Spearman rho, entre otros.

Conover e Iman (1981), sugiere aplicar los siguientes pasos para asignar los rangos a las observaciones:

RT-1. El conjunto de observaciones está ordenado de menor a mayor, donde la menor observación es llamada rango 1, y el segundo rango más pequeño llamado rango 2, y así sucesivamente. Donde el Promedio de rangos se asignará, en caso de empates.

RT-2. Las observaciones se dividen en subconjuntos y en cada subconjunto es aplicado el método de rangos dentro de sí mismo de forma independiente de los otros subconjuntos.

RT-3. La transformación de rango RT-1 es aplicada después de algunas reexpresión adecuado de los datos.

RT-4. La transformación de rangos RT-2 se aplica después a algunas adecuadas reexpresión de los datos.

3.6.2. -Prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

La prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney (W-M-W), también conocida como la prueba de suma de rangos, se utiliza rutinariamente para comparar las medias o medianas de dos poblaciones independientes, Fagerland y Sandvik (2009).

Es la contraparte no paramétrica de la prueba de t Student, los supuestos para esta prueba es que las muestras deben de ser independientes, con varianzas iguales, Choudhury (2009).

Cada dato proviene de una población (no necesariamente la misma) que es continua y simétrica alrededor de la mediana.

Esta prueba está basada en la transformación de los datos originales a rangos, para posteriormente aplicar la prueba de t o prueba de F, Conover e Iman, (1981).

La hipótesis a probar para evaluar bioequivalencia es la siguiente, (Shein-Chung Chow y Jen-pei Liu 2000).

H_0 : bioinequivalencia vs H_a : bioequivalencia

En esta prueba las hipótesis Nula y Alternativa para poder ser evaluadas quedan planteadas de la siguiente manera:

Donde: $\theta = \mu_T - \mu_R$

$H_{o1}: \theta_L^* \leq 0$

$H_{a1}: \theta_L^* > 0$

VERSUS

$H_{o2}: \theta_U^* \leq 0$

$H_{a2}: \theta_U^* > 0$

Donde:

$\theta_L^* = \theta - \theta_L$

$\theta_U^* = \theta - \theta_U$

Pasos para desarrollar la prueba de Wilcoxon –Mann –Whitney, (Shein-Chung Chow y Jen-pei Liu 2000).

- Se aplica un diseño experimental cruzado y considerando que no existen efectos residuales.
- Se calcula el valor de θ_L y θ_U

$$\theta_L = - (0.2)(\mu_R) \quad \text{Y} \quad \theta_U = (0.2)(\mu_R) \quad ; \text{ para la regla de } \pm 20\%.$$

μ_R = Media del tratamiento de referencia.

μ_T = Media del tratamiento de prueba (test).

- $d_{ik} = \frac{1}{2} (Y_{i2k} - Y_{i1k})$, $i = 1, 2, \dots, n_k$; $k = 1, 2$.
Son las diferencias que se realizan del periodo dos menos el periodo uno.

- $b_{hik} = \begin{cases} dik - \theta h; & h = L, U, \text{ para los sujetos en la secuencia 1.} \\ dik; & \text{ para los sujetos en secuencia 2} \end{cases}$

Donde $h = L, U, i = 1, 2, \dots, n_k$, y $k = 1, 2$.

- Cálculo del estadístico

❖ Para H_{01}

$$W_L = R_L - \frac{n_1(n_1+1)}{2} > w(1-\alpha)$$

Donde: $R_L = \sum_{i=1}^{n_1} R(b_{Li1})$

❖ Para H_{02}

$$W_U = R_U - \frac{n_1(n_1+1)}{2} < w(\alpha)$$

Donde: R_U es la suma de los rangos para los sujetos en la primera secuencia

De acuerdo a lo anterior se puede concluir: se rechaza H_{01} y H_{02} si

$$W_L > w(1 - \alpha) \text{ y } W_U < w(\alpha)$$

Nota: $w(1 - \alpha) = n_1 n_2 - w(\alpha)$.

- Cuando: $n_1 + n_2 > 40$, los estadísticos cuando aplicamos la aproximación normal.

$$Z_L = \frac{W_L - E(W_L)}{\sqrt{V(W_L)}}$$

$$Z_U = \frac{W_U - E(W_U)}{\sqrt{V(W_U)}}$$

Se concluye Bioequivalencia si:

$$Z_L > z(\alpha) \text{ y } Z_U < -z(\alpha)$$

3.6.3.- Pruebas de permutación para dos muestras.

La Prueba de permutación puede ser usada considerando y no considerando los supuestos de normalidad donde cada ordenación única es llamada permutación.

SUPUESTOS (Good 2000)

- Puede ser aplicada a datos continuos, categóricos, normales o datos con distribución no normal, homogéneos o datos heterogéneos.
- Solo es aplicable a pequeñas muestras, las cuales deben ser independientes.
- El supuesto básico para la prueba de permutación es la intercambiabilidad de las observaciones.

PASOS PARA LA PRUEBA DE PERMUTACION

Good (1994) y Noreen (1989) ofrecen dos buenos textos de introducción a pruebas de permutación y remuestreo de los métodos basados en general.

Good (1994) ofrece un esquema muy simple de cómo realizar una prueba de permutación

1. Analizar el problema.
2. Elija una prueba estadística.
3. Calcule la prueba estadística de los datos observados.
4. Reorganizar (permuta) de las observaciones y volver a calcular la estadística de prueba para los datos se han reorganizado. Repita hasta que obtenga todas los posibles permutaciones.
5. Aceptar o rechazar la hipótesis nula mediante la distribución de permutación

3.6.4.- Prueba de bootstrap.

A finales de la década del 50, Dwass (1957) y Chung y Fraser (1958), concluyeron que con una muestra grande la utilización de la prueba de permutación exacta de Fisher, no es factible de ejecutar debido a la dificultad de los cálculos.(Miranda,2003).

A esta problemática se planteo una propuesta que con la generación y aplicación de la tecnología, que ya es un común denominador dentro de las investigaciones, es el uso de las computadoras que con ello fue posible generar la prueba llamada bootstrap, que tiene como base teórica la prueba de permutación.

El bootstrap como método fue generado y descrito por Efron (1979) y Efron y Tibshirani (1993).

El bootstrap es una de las pruebas más conocidas en la técnica de remuestreo, donde la selección de las remuestras se hace con reemplazo.

La estructura del bootstrap es extraer con reposición un gran número de remuestras de tamaño n de la muestra original, de esta manera cada remuestra tendrá el mismo tamaño que la muestra de origen.

3.6.4.1-PASOS PARA LA PRUEBA DE BOOTSTRAP

1. Asignar aleatoriamente las unidades experimentales (sujetos u objetos) a uno de los dos tratamientos: m al primero y n al segundo. Obtener la información de las unidades y calcular la diferencia entre las dos medias, $D_{obs} = \bar{X}_m - \bar{Y}_n$.
2. Crear un vector con las m+ n observaciones.
3. Sortear aleatoriamente los elementos de este vector, asignando los primeros m al primer tratamiento y los restantes n al segundo.
4. Calcular la diferencia entre medias del conjunto de datos sorteado, $D_1 = (\bar{X}_m - \bar{Y}_n)_1$.
5. Repetir los dos pasos anteriores R veces, garantizando una muestra aleatoria con remplazo de todas las permutaciones de los elementos. El resultado hasta este paso será el conjunto de diferencias D, \dots, D_R .
- 6.-Si el efecto mostrado del primer tratamiento es producir observaciones más grandes en promedio que las del segundo (prueba unilateral de cola superior), calcular el valor p aproximado como la fracción de las diferencias entre medias sorteadas que sean mayores o iguales a la diferencia observada, D_{obs} ; es decir:

$$p_{\text{cola superior}} = \frac{\#\{D_i \geq D_{obs}\}}{R}, \quad i = 1, \dots, R$$

En forma análoga, si la prueba unilateral es de cola inferior, calcular la fracción de los D_i menores o iguales a D_{obs} . Si la prueba es bilateral, realizar un procedimiento análogo con el valor absoluto de las diferencias entre las medias; es decir:

$$P_{\text{dos colas}} = \frac{\#\{|D_i| \geq |D_{obs}|\}}{R}, \quad i = 1, \dots, R$$

IV.-COMPARACION ENTRE LAS PRUEBAS PARA EVALUAR BIOEQUIVALENCIA.

Las pruebas no paramétricas son una alternativa para cuando la población no cumple con los supuestos de normalidad, la principal ventaja de los métodos no paramétricos sobre los métodos paramétricos es la ausencia de supuestos en cuanto a la distribución de los datos.

Utilizando un enfoque paramétrico, asumiendo que los datos son normales, la prueba más utilizada es la de Schuirmann la cual es aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) para probar bioequivalencia, (Zhou J, He Y, Yuan Y, 2004)

Al realizar ciertos estudios, Dannenberg, Dette y Munk (1994) investigaron sobre el tamaño y la potencia de la doble t-test(Schuirmann,1987). Ellos demostraron

que la potencia disminuyó por los diferentes tamaños de muestra y la heterogeneidad de las varianzas en las poblaciones y por ello propusieron como alternativa una extensión de Welch's para probar bioequivalencia. Pero los autores Dieter, Hauschke, Volker W. Steinijans y Ludwing A. Horthorn, hicieron la propuesta puntualizando que en el caso de diseño cruzado, heterogeneidad de varianzas y diferentes tamaños de muestra no tiene impacto en la validez estadística de la prueba de SCHUIRMANN, esto indica que la aplicación de esta prueba es confiable aun en estos casos.

Cuando los supuestos de la prueba de Shuirmann no se cumplen se utilizan enfoques no paramétricos, existen varias pruebas pero la que mejor compite con la prueba de t de student es la de Wilcoxon para datos independientes, también llamada Wilcoxon Rank sum o Wilcoxon Mann-Whitney (WMW). Sukhatme (1960) Los autores Catherine Potvin y Derec A. Roff , realizaron una simulación probaron que la WMW es más potente que su contraparte normal (prueba de t), así también aplicando el concepto de eficiencia relativa asintótica encontraron que con la doble exponencial y la distribución uniforme la WMW es igual o más eficiente que la prueba de t.

V.- METODOLOGÍA PROPUESTA

Para cumplir con el objetivo de este trabajo, que es evaluar Bioequivalencia a través de realizar comparaciones de dos pruebas y una propuesta nueva (Shuirmann con datos transformados a rangos, y la de Wilcoxon-Mann-Whitney), así como la tan utilizada en este tipo de investigaciones que es la prueba de Shuirmann.

5.1.-PRUEBA PROPUESTA (RANGOS)

La propuesta planteada en este trabajo, fue generar una prueba alternativa utilizando la transformación a rangos, para evaluar bioequivalencia, tratando de obtener una prueba más potente en casos en que los datos no cumplan con los supuestos de normalidad, la metodología propuesta, está diseñada para probar bioequivalencia en el experimento bajo un diseño cruzado, ya que como menciona Giarcovich, S. S. y Bolaños, R. (2004), es el más recomendado por la bibliografía, a continuación se presentan los pasos que integran este procedimiento: pasos a seguir para la prueba de Rangos.

- La prueba propuesta parte de un diseño cruzado, este diseño se describe en la revisión de literatura.
- Primero se calculo teta (θ)

Donde $\theta=20\%$ (Mr)

Donde: Mr es la media de referencia y el 20 % es la diferencia máxima que debe existir entre un producto ya existente en el mercado y otro nuevo.

- Se procede a calcular las diferencia que consiste en el procedimiento siguiente: $d_{ik} = \frac{1}{2} (y_{i2k} - y_{i1k})$, nos indica que se debe restar el periodo dos al periodo uno.
Donde: $d_{ik}; i=1,2,\dots,n_k; k=1,2$.
- Después se resto y se sumo teta al grupo que se origino al calcular las diferencias, del periodo 1 menos el periodo 2 con esto se generan dos grupos uno que se formo a partir de sumarle teta y el otro a partir de que se le resto teta.
- Uniendo los dos grupos generados anteriormente con los otros dos grupos de la secuencia dos, se procede a calcular los rangos.
- Ya calculados los rangos se procede a ordenarlos y clasificarlos.
- Se procede a calcular el estadístico de una cola llamado T_1 y posteriormente el de la segunda cola llamado T_2 , aplicando con esto las pruebas unilaterales de Shuirmann.

$$T_1 = \frac{(\bar{x}_T - \bar{x}_R) - \theta_1}{S \sqrt{2/n}} \geq t_{1-\alpha(v)}$$

$$T_2 = \frac{\theta_2 (\bar{x}_T - \bar{x}_R)}{S \sqrt{2/n}} = t_{1-\alpha(v)}$$

5.2.-MODELO MATEMATICO (Shein-Chung how and Jen-pei Liu, 2000)

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{j,k} + C_{(j-1,k)} + e_{ijk}$$

Donde:

μ = Es la media general.

S_{ik} = El efecto aleatorio del sujeto ith en la kth secuencia,

Donde: $i=1,2,\dots, n_k$ y la $K= 1,2,\dots,g$;

P_j = El efecto fijo del jth periodo, donde $j=1,\dots,p$ y $\sum_j P_j = 0$

$F_{j,k}$ = El efecto fijo directo de la formulación en la kth secuencia.

$C_{(j-1,k)}$ = El efecto fijo de primer orden de los residuales de la formula en la kth secuencia el cual es administrado en el (j-1) th periodo.

Donde: $C_{(0,k)} = 0$, y $\sum C_{(j-1,k)} = 0$;

e_{ijk} = El (intra sujeto) error aleatorio en la observación Y_{ijk}

De acuerdo al modelo anterior, se presenta el siguiente cuadro donde se indican los parámetros a utilizar en las simulaciones para obtener las potencias de las pruebas estudiadas, con las tres distribuciones consideradas. La simulación fue una herramienta básica para llevar a buen término dicho trabajo, donde el origen del valor de los factores, se tomo del libro Design and Analysis of Bioavailability y

Bioequivalence Studies. Shein-Chung Chowa y Jen-pei Liu (2000), ejercicio real, datos tomados de la tabla 3.6.1, a partir de este ejemplo real se calcularon los valores considerando μ , S_{ik} , P_j , tal cual lo indica el libro; de igual forma para el primer valor de e_{ijk} , donde el segundo valor se le incremento 10 unidades más y así también se origino el tercer valor; para $C_{(j-1,k)}$ se le asignaron los valores considerando el primer valor como cero y a partir de ahí se le incrementaron 5 unidades; para $F_{j,k}$ se tomaron los valores 0,05,0.101,0.152,0.2 multiplicado por el promedio del tratamiento de las referencias; se debe precisar que se utilizó un 5 % de nivel de significancia.

Cuadro1.- Parámetro en las simulaciones para obtener las potencias de las pruebas de Shuirmann, Rangos y Wilcoxon-Mann-Whitney, con las tres distribuciones Normal, Uniforme, Exponencial.

Distribuciones	Tamaño de Muestra	Pruebas	μ	S_{ik} Sig.	P_j	$F_{j,k}$	$C_{(j-1,k)}$	e_{ijk} sigma
Normal	N=7	Shuirmann	81.42	16.85	0.865	0	0	2.93
						4.128		
Uniforme	N= 12	W-M-W	81.42	16.85	0.865	8.256	5	12.93
						12.384		
Exponencial	N=18	Rangos	81.42	16.85	0.865	16.512	10	22.93

5.3.-CONDICIONES PARA LA SIMULACIÓN

Este trabajo se auxilió con el paquete R, para programar las tres pruebas y calcular las potencias, así mismo para realizar las simulaciones; donde es necesario puntualizar las siguientes condiciones:

Un punto importante es considerar que dentro del área de medicina , las poblaciones regularmente no cumplen con las condiciones de normalidad, es por ello que se han planteado alternativas no paramétricas para evaluar Bioequivalencia, del mismo modo para generar muestras en esta área de estudio, al realizar las simulaciones se plantea que las poblaciones tienen un modelo de crecimiento exponencial, (Ramírez, 2005), dicho autor también menciona que desde un punto de vista práctico el conjunto de ecuaciones matemáticas de la dinámica de poblaciones no ha alcanzado el juicio requerido para predecir o simular los ecosistemas naturales dada la alta incidencia estocástica que juegan en el mundo real tanto las variables ambientales como bióticas, debido a esta referencia se planteo trabajar con la distribución exponencial, normal, y uniforme.

Stephen Senn (2006), Define a un diseño cruzado como "Un ensayo clínico cruzado es aquel en el que los sujetos reciben las secuencias de los tratamientos con el objeto de las diferencias entre el estudio de los tratamientos individuales.

El diseño cruzado es una respuesta natural a la existencia de la variabilidad biológica y tiene por objeto minimizar este problema proporcionando una posibilidad de comparaciones intra-sujetos.

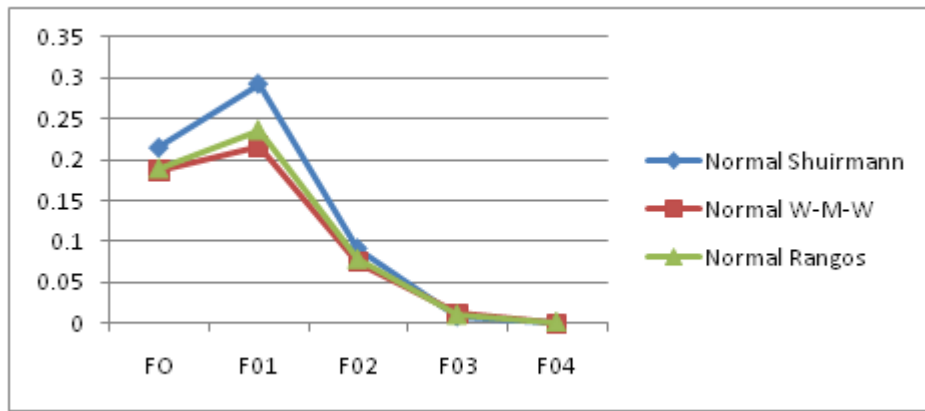
Existen una gran variedad de recomendaciones bibliográficas para evaluar la bioequivalencia, pero en general el diseño más recomendado es el diseño cruzado, Giarcovich, S. S. y Bolaños, R. (2004), por ello es el diseño que se considero, para este trabajo.

P. Armitage and M. Hills, (1982), mencionan que el diseño crossover de 2x2, se consideran dos tratamientos que normalmente son denominados A y B, donde los grupos implicados son n_1 y n_2 , que pueden ser del mismo tamaño o bien diferentes, pero para este caso específico serán del mismo tamaño, considerando la primer muestra de 7, la segunda de 12 y la tercer muestra de 18, es otro punto básico que se debe especificar para realizar las simulaciones.

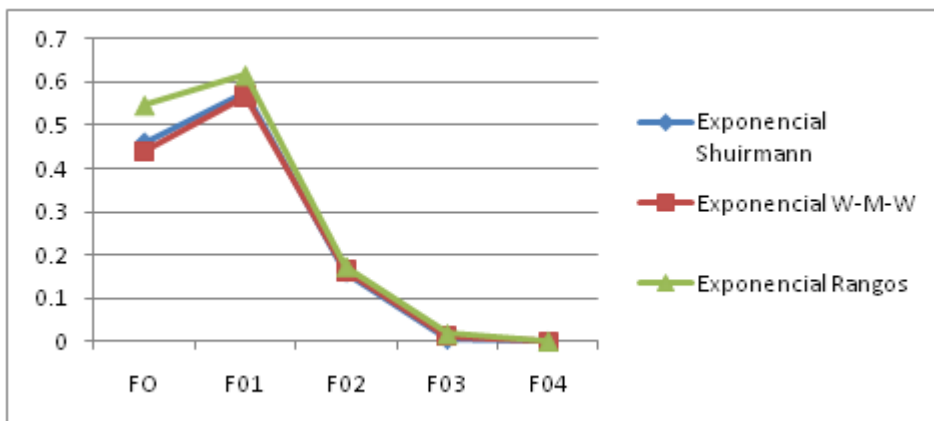
VI.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de las simulaciones se muestran en las siguientes gráficas, considerando primero a los efectos de la fórmula ($F_{j,k}$) como constante, para posteriormente tomar como contante el efecto residual ($C_{(j-1,k)}$), y en tercer término ($F_{j,k}$) y ($C_{(j-1,k)}$), toman diferentes valores que se van combinando en cada caso.

Gráfica 1.- Nos muestra como la prueba de Shuirmann presenta una mayor potencia, considerando un tamaño de muestra $n= 12$, una varianza del error de 22.99 denotado como sigma, y los 5 niveles del efecto del tratamiento ($F_{j,k}$), con una distribución Normal. Esto es recurrente cuando se considera la distribución normal, con los 3 diferentes tamaños de muestra y los diferentes niveles de la varianza.

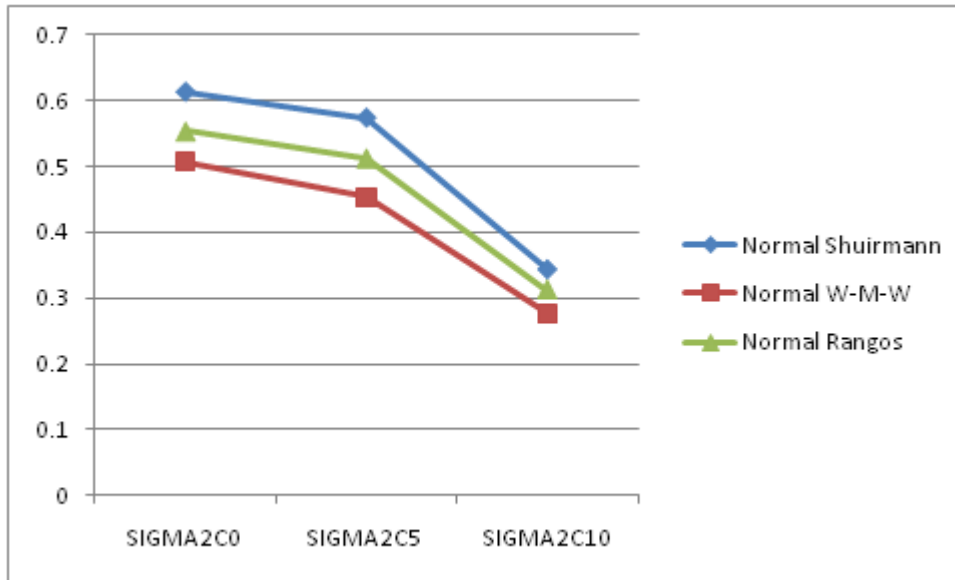


Gráfica 2.- La ilustración de la gráfica siguiente, nos indica como la prueba de rangos (prueba propuesta) es superior en potencia a las otras dos pruebas, esto es considerando una $n=18$, una sigma de 22.99 y con los 5 niveles del efecto del tratamiento, con una distribución exponencial, es preciso mencionar que en esta distribución la prueba de rangos regularmente siempre es mejor en potencia que las otras dos pruebas.

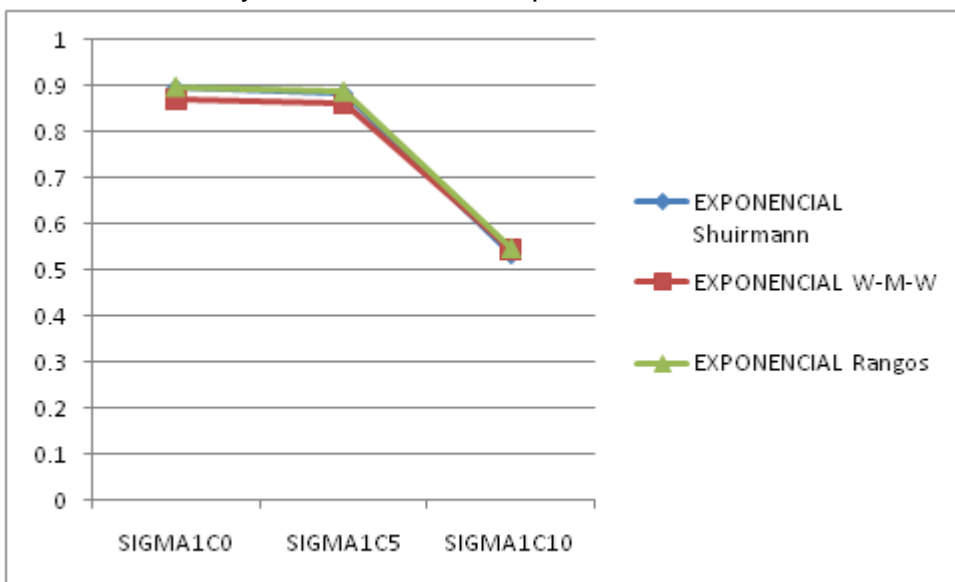


El efecto residual de los tratamientos conocido como carryover ($C_{(j-1,k)}$), nos muestran como el efecto de este factor tienen un gran efecto en la potencia, En las gráficas siguientes nos indican que aun incremento en los carryover la potencia tiende a disminuir.

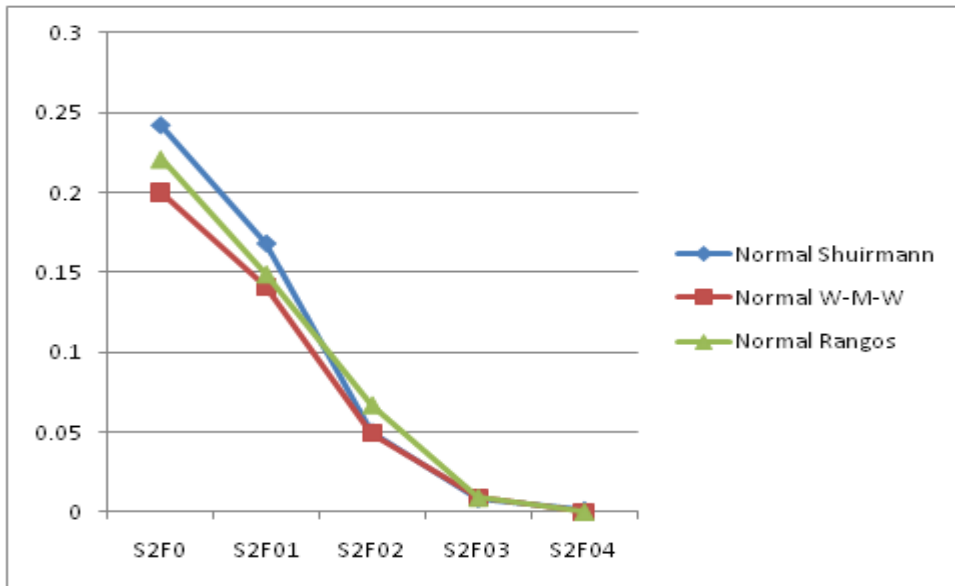
Gráfica 3.- Considera una distribución normal, un tamaño de $n=7$ y una sigma de 12.99, nos indica como a un incremento del efecto de los carryover, la potencia disminuye, y esto es recurrente con los tres niveles de varianza del error, así como con las tres pruebas.



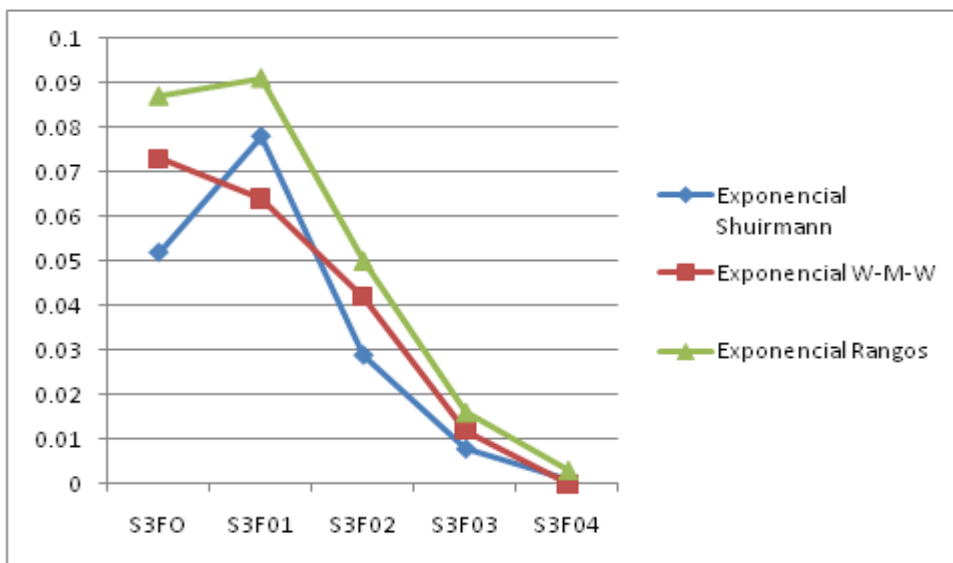
Gráfica 4.- La siguiente gráfica nos muestra como la potencia disminuye al incrementarse los carryover, esto es con un tamaño de muestra $n=18$ y con una varianza de 2.99, y una distribución exponencial, considerando las tres pruebas.



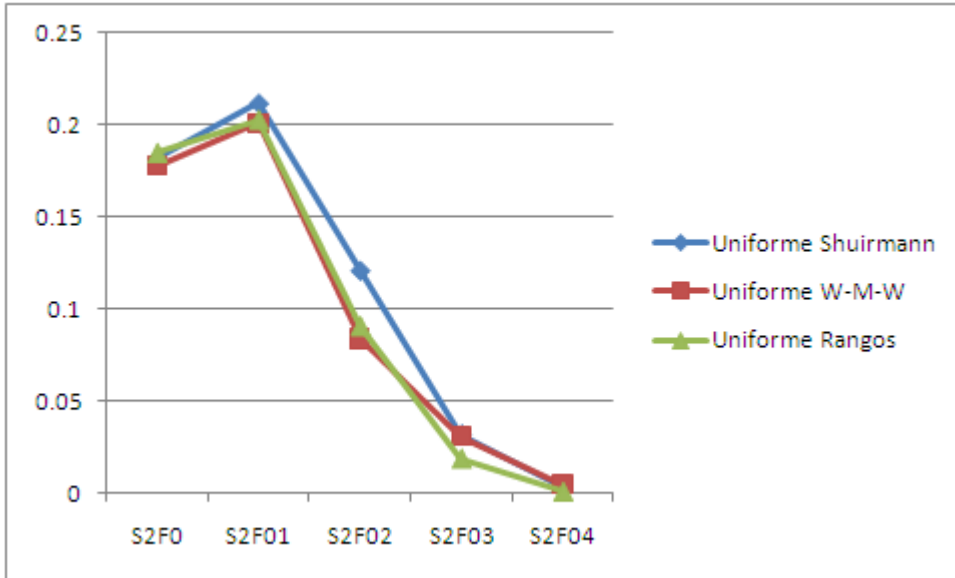
La gráfica 5.- Nos muestra como con una muestra de $n=7$, una varianza =12.99, considerando un carryover ($C_{(j-1,k)}$) $C=0$, tomando en cuenta los 5 niveles del efecto del tratamiento y con una distribución normal, la prueba de Shuirmann presenta una mejor potencia, de acuerdo a los resultados arrojados esto es recurrente en la distribución normal.



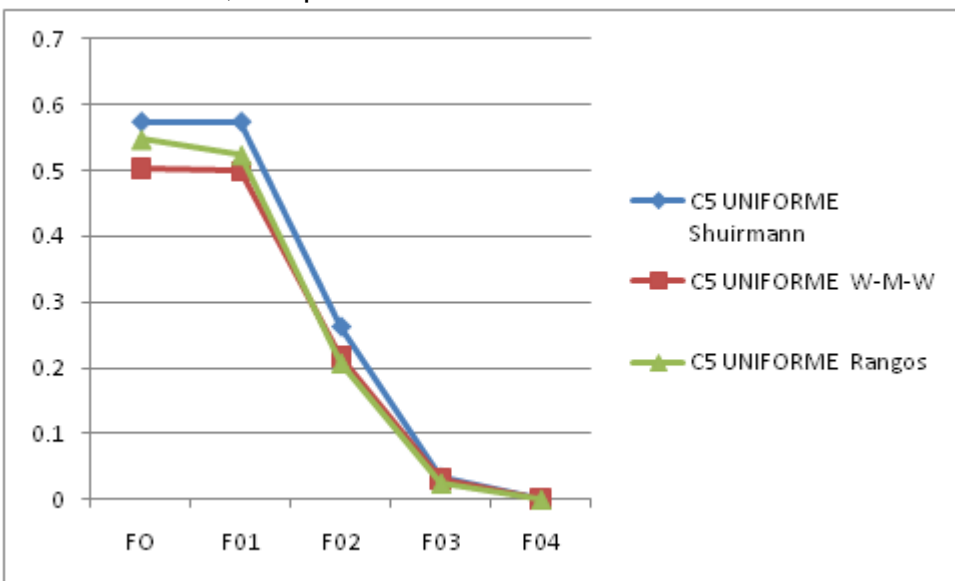
Gráfica 6.- Con una $n=7$, una varianza de 22.99 y un carryover de 5, además considerando los cinco niveles de efecto de la droga, se observa como la prueba de rango es superior en potencia con respecto a las otras dos pruebas, cabe mencionar que esta característica se presenta regularmente en la distribución exponencial.



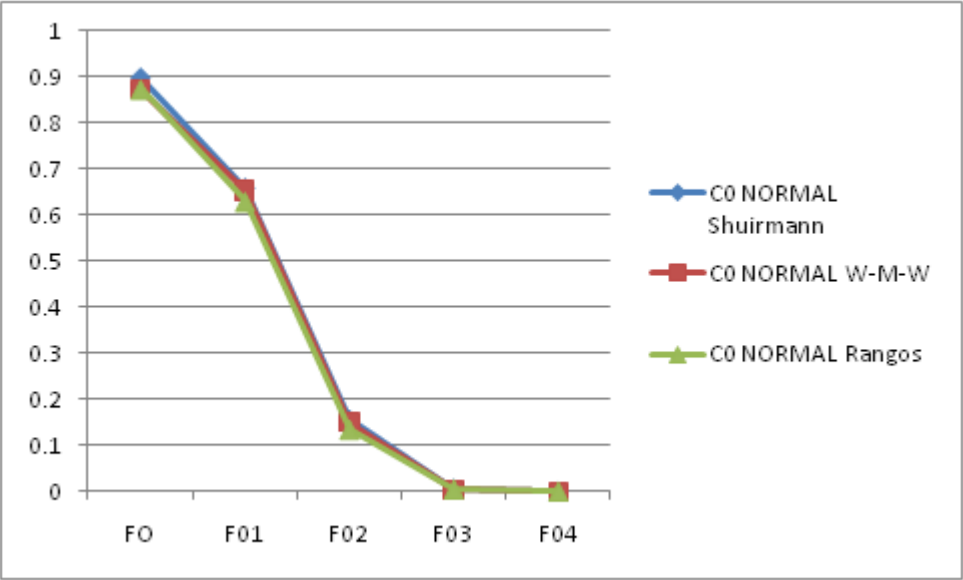
La gráfica 7.- Esta constituida por los factores como el tamaño de muestra de n igual a 7, una varianza de 12.99, con un efecto de los carryover de 5, considerando los 5 niveles de efecto del tratamiento, se observa como la prueba de Shuirmann es superior en potencia, cabe mencionar que esto es recurrente en la distribución uniforme.



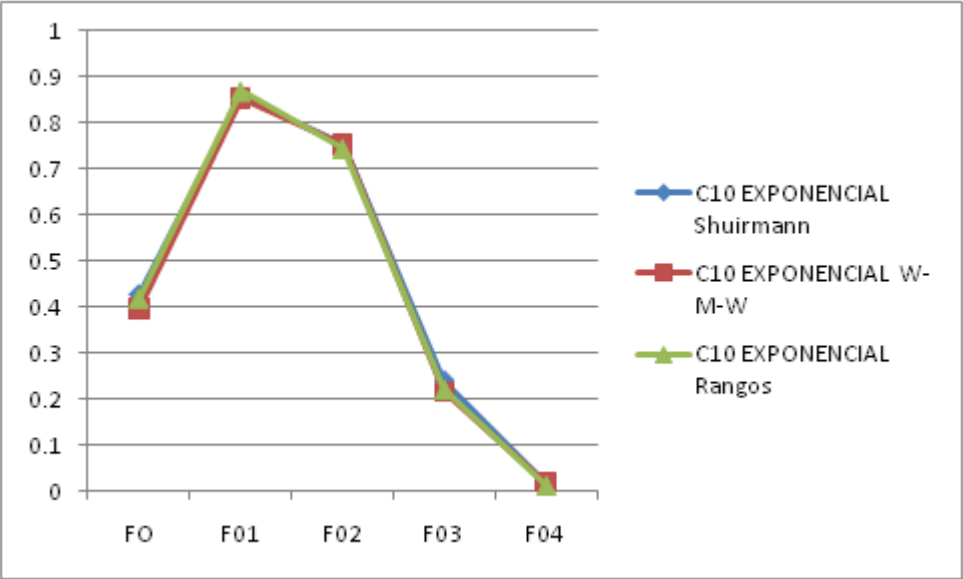
La gráfica 8.- Con una muestra de n=12, con un carryover de cinco, varianza de 12.99, y una distribución uniforme, así como con los 5 niveles de efecto del tratamiento, la gráfica nos muestra como la prueba de rango es superior en potencia a la prueba de W-M-W, esta es una característica que se presenta con esta distribución, independientemente de los factores considerados.



Gráfica 9.- $n=18$, varianza de 2.99, distribución normal, carryover de cero y los cinco niveles de efecto del tratamiento, se observa como a un incremento en el tamaño de muestra la potencia de las tres pruebas se incrementa-



Gráfica 10.- Con una $n=18$, considerando un carryover de 10, con una varianza de 22.99 y los cinco niveles de efecto del tratamiento, en esta gráfica nos muestra como a un incremento en los carryover, existe una disminución de la potencia en las tres pruebas.



VII.-CONCLUSIONES

- De acuerdo a los resultados obtenidos nos indica que en la distribución exponencial, la prueba propuesta llamada rangos, presenta una potencia mayor que la prueba de Shuirmann y W-M-W, esto de acuerdo a la bibliografía citada es una ventaja, por que las poblaciones en el área de medicina para evaluar Bioequivalencia, es la distribución exponencial que normalmente presenta, por ello las pruebas no paramétricas propuestas para evaluar la Bioequivalencia.
- Otro punto que debe mencionarse es que cuando la varianza del error (e_{ijk}) se incrementa la potencia de las tres pruebas disminuye, llegando incluso la prueba de rangos superar en las tres distribuciones a las pruebas de Shuirmann y a la W-M-W.
- Es preciso mencionar que en base a los resultados que se muestran con respecto a los Carryover (efectos residuales) y al efecto de la fórmula ($F_{j,k}$), cuando los valores correspondientes a estos parámetros se incrementan, la potencia tiende a disminuir en las tres pruebas con las tres distribuciones.
- Los resultados de las potencias de la prueba de Rangos y Wilcoxon-Mann-Whitney con las tres distribuciones (Normal, Exponencial y uniforme), nos muestra que la prueba de rangos (prueba propuesta) presenta una potencia mayor que la de Wilcoxon -Mann -Whitney.

VIII.-BIBLIOGRAFIA

- Abad-Santos F., Martínez-Sancho E., Galvez-Múgica, MA. 2001. El Ensayo Clínico en España. Estudios de Bioequivalencia: Análisis y aspectos metodológicos. Serie científica. Madrid, España.
- Balthasar, J. 1999. Bioequivalence and bioequivalency testing. Amer J Pharm Ed, 63, 194-198.
- Boletín oficial. 2006. Regimen de buenas prácticas para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia. Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias (A.N.M.A.T). Boletín oficial. 2006, Número 30986. Pag. 11.
- Chen, M., Lee, S. C., Ng, M. J., Schuirmann, D. J., Lesko, L. J., Williams, R. L. 2000. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. Clin Pharmacol Ther, 68 (5), 510-21.
- D'Angelo, D., Potvina, D., Turgeon, J. 2001. Carry-over effects in bioequivalence studies. Journal of Biopharmaceutical Statistics, 11(2), 35-43.
- Govantes, J., Lorenzo, P., Govantes, Carlos. 2006. Manual Normon. Laboratorios Normon, S. A., Madrid, España. 1048 p.
- Hauschke, D., Steinijans, V. W., Diletti, E. 1990. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 28(2), 72-8.
- Hauschke, D., Steinijans, V., Pigeot, I. 2007. Bioequivalence Studies in Drug Development: Methods and Applications (Statistics in Practice). John Wiley and Son. Chichester, England. 311p.
- Hills M., Armitage P . 1979. The two-period cross-over clinical trial. Br J Clin Pharmacol, 8, 7-20.
- Jen-Pei, L., Shein-Chung, C. 1999. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. Marcel Dekker, New York, NY. 606p.
- Laosa, O., Guerra, P. López-Durán, J. L., Mosquera, B, Frías, Jesús. 2009. Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los

- medicamentos genéricos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2009; 26(4): 553-62.
- Liu, J.P., and Weng, C.S. 1995. Bias of two one-sided tests procedures in assessment of bioequivalence. *Statistics in Medicine*, 14, 853-862.
- Luzar-Stiffler, V., Stiffler, C. 2002. Equivalence Testing the Easy Way. *Journal of Computing and Information Technology - CIT* 10, 3, 233–239.
- Munk, A., Czado, C. 1995. Nonparametric Validation of Similar Distributions and Assessment of Goodness of Fit. *J. R. Statist. Soc. B*, 60, 223-241.
- Padrón-Yaquis, A. S., Jiménez-Alemán, N. M., Calero-Carbonell, J. E., González-Delgado, C. A., Correa-Fernández, A., Olivera-Lluano, L., Díaz-Machado, Alina .2009. Bioequivalencia de una formulación cubana de carbamazepina con el producto líder. *Revista Cubana de Farmacia*, 43(1).
- Parra, S., Cuesta, F., Restrepo, M., Archbold, R., Montoya, B., Holgín, G., Ríos, J. C. 2004. Biodisponibilidad comparativa entre dos formulaciones de Gabapentina cápsulas de 300 mg en voluntario sanos colombianos. *Colombia Médica*, 35(1), 5-11.
- Ramírez-González, A. 2005. *Ecología Aplicada. Diseño y Análisis Estadístico*. Universidad de Bogotá. Bogotá, Colombia. 326p.
- Sánchez, P., Thieemann, A. M., Chávez, H. 1997. Controversias en la Estimación de Diferencias Significativas en Áreas Bajo la Curva en Cronofarmacocinética. *Acta Farm. Boriarerise*. 16 (4), 219-27.
- Seen, S. 2006. Cross-over trials in *Statistics in Medicine: the first '25' years*. *Statistics in Medicine*, 25, 3430-3442.
- Siqueira, A. L., Whitehead, A., Todd, S. 2005. Comparison of sample size formulae for 2 × 2 cross-over designs applied to bioequivalence studies. *Pharmaceutical Statistics*. 4(4), 233-243.
- Sukhatme, Balkrishna V. Power of Some Two-Sample Non-Parametric Tests, Source: *Biometrika*, Vol. 47, No. 3/4 (Dec., 1960), pp. 355-362.
- US Food and Drug Administration. 1992. *Guidance for Industry: Statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two-treatment crossover design*. Rockville, MD.

- US Food and Drug Administration. 2001. Guidance for industry: Statistical approaches to establishing bioequivalence. Rockville, MD.
- Wan, H., Chow, S. C. 2002. On statistical power for average bioequivalence testing under replicated crossover designs. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 12(3), 295 — 309
- Zhou, J., Coate, B., He, Y. 2004. Empirical Power Computation Using SAS® for Schuirmann's Two One-Sided Tests Procedure in Clinical Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Studies. Procedure in Clinical Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Studies. SUGI 29 Proceedings, Paper 154-29.
- Zhou, J., He, Y., Yuan Y. 2004. Comparison of Schuirmann's Two One-sided Tests With Nonparametric Two One-sided Tests for Non-normal Data in Clinical Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Studies. *Journal of Pharmacokinetics*, 3, 1-12.

IX.- ANEXOS

Cuadro 1.- Con una varianza del error de 2.93, considerando un efecto de la fórmula de cinco niveles denotado por F y un tamaño de muestra de 7.

e_{ijk} (Sigma1)	N1	Distribución	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
2.993	N1=7	Normal	Shuirmann	0.356	0.388	0.233	0.065	0.016
	W-M-W		0.320	0.394	0.193	0.073	0.011	
	Rangos		0.354	0.337	0.214	0.064	0.011	
		Uniforme	Shuirmann	0.364	0.399	0.232	0.083	0.017
	W-M-W		0.341	0.359	0.201	0.057	0.010	
	Rangos		0.341	0.369	0.226	0.066	0.013	
		Exponencial	Shuirmann	0.365	0.424	0.223	0.073	0.005
	W-M-W		0.308	0.362	0.194	0.058	0.005	
	Rangos		0.320	0.370	0.223	0.057	0.008	

Cuadro 2.-Con una varianza del error de 12.93.

e_{ijk} (Sigma2)	N1	Distribución	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
12.993	N1=7	Normal	Shuirmann	0.186	0.219	0.143	0.032	0.004
	W-M-W		0.187	0.212	0.133	0.024	0.002	
	Rangos		0.185	0.216	0.112	0.023	0.004	
		Uniforme	Shuirmann	0.183	0.230	0.122	0.027	0.003
	W-M-W		0.162	0.207	0.121	0.035	0.002	
	Rangos		0.166	0.208	0.109	0.018	0.003	
		Exponencial	Shuirmann	0.204	0.260	0.117	0.025	0.004
	W-M-W		0.178	0.214	0.118	0.032	0.002	
	Rangos		0.214	0.240	0.129	0.033	0.005	

Cuadro 3.-Con una varianza del error de 22.93

e_{ijk} (Sigma3)	N1	Distribución	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
22.993	N1=7	Normal	Shuirmann	0.065	0.061	0.069	0.051	0.000
	W-M-W		0.057	0.069	0.065	0.060	0.000	
	Rangos		0.031	0.053	0.066	0.045	0.000	
		Uniforme	Shuirmann	0.053	0.049	0.063	0.046	0.001
	W-M-W		0.051	0.059	0.049	0.046	0.001	
	Rangos		0.033	0.047	0.042	0.026	0.001	
		Exponencial	Shuirmann	0.067	0.052	0.067	0.059	0.001
	W-M-W		0.061	0.084	0.064	0.069	0.002	
	Rangos		0.069	0.070	0.077	0.073	0.002	

Las tablas siguientes nos muestran los resultados de cuando n es igual a 12 que es el tamaño muestra recomendado por la FDA, con una sigma que va tomando valores de 2.93, 12.93, 22.93 (asignación que se le otorga a la desviación estándar del error) y una $F_{j,k}$, (efecto de la formulación) que toma valores de $F_{0.1}=4.128$, $F_{0.2}=8.256$, $F_{0.3}=12.384$, $F_{0.4}=16.512$.

Cuadro 4.-Con una varianza del error de 2.93

e_{ijk} (Sigma1)	N2	Distribución	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
2.993	N1=12	Normal	Shuirmann	0.610	0.699	0.512	0.140	0.004
	W-M-W		0.587	0.603	0.488	0.108	0.003	
	Rangos		0.595	0.704	0.505	0.133	0.002	
		Uniforme	Shuirmann	0.622	0.721	0.543	0.164	0.008
	W-M-W		0.584	0.633	0.475	0.128	0.001	
	Rangos		0.595	0.662	0.514	0.129	0.002	
		Exponencial	Shuirmann	0.590	0.690	0.529	0.140	0.004
	W-M-W		0.572	0.660	0.464	0.124	0.005	
	Rangos		0.597	0.693	0.494	0.148	0.006	

Cuadro 5.-Con una varianza del error 12.93

e_{ijk} (Sigma2)	N2	Distribución	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
12.993	N2=12	Normal	Shuirmann	0.488	0.536	0.221	0.037	0.023
	W-M-W		0.447	0.458	0.199	0.024	0.027	
	Rangos		0.461	0.498	0.221	0.031	0.026	
		Uniforme	Shuirmann	0.466	0.530	0.249	0.021	0.032
	W-M-W		0.396	0.469	0.186	0.016	0.026	
	Rangos		0.432	0.495	0.211	0.016	0.025	
		Exponencial	Shuirmann	0.473	0.524	0.213	0.019	0.021
	W-M-W		0.410	0.493	0.200	0.033	0.018	
	Rangos		0.505	0.537	0.244	0.034	0.033	

Cuadro 6.-Con una varianza del 22.93

e_{ijk} (Sigma3)	N2	Distribución	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
22.993	N2=12	Normal	Shuirmann	0.215	0.293	0.092	0.009	0.000
	W-M-W		0.187	0.216	0.075	0.012	0.000	
	Rangos		0.189	0.236	0.078	0.010	0.001	
		Uniforme	Shuirmann	0.223	0.261	0.075	0.013	0.000
	W-M-W		0.170	0.182	0.062	0.007	0.001	
	Rangos		0.153	0.213	0.069	0.003	0.000	
		Exponencial	Shuirmann	0.252	0.269	0.108	0.006	0.000
	W-M-W		0.221	0.262	0.098	0.009	0.000	
	Rangos		0.282	0.340	0.125	0.012	0.002	

Los resultados concentrados en las tablas siguientes nos muestran que de acuerdo a un aumento en el tamaño de muestra $n=18$, la potencia se incrementa considerablemente; también se tiene una sigma que va tomando valores de 2.93, 12.93, 22.93 (asignación que se le otorga a la desviación estándar del error) y una $F_{j,k}$ (efecto de la formulación) que toma valores de $F0.1=4.128$, $F0.2=8.256$, $F0.3=12.384$, $F0.4=16.512$. Es preciso mencionar como la prueba propuesta (llamada rangos) en la distribución exponencial muestra una mejor potencia que las otras dos pruebas.

Cuadro 7.-Con una varianza del error 2.93, y un efecto de la formula denotado por F que considera cinco niveles y un tamaño de muestra de 18 unidades experimentales.

e_{ijk} (Sigma1)	N3	Distribución	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
2.993	N3=18	Normal	Shuirmann	0.732	0.880	0.430	0.062	0.000
	W-M-W		0.753	0.847	0.393	0.046	0.000	
	Rangos		0.731	0.873	0.406	0.048	0.001	
		Uniforme	Shuirmann	0.751	0.878	0.416	0.056	0.001
	W-M-W		0.732	0.866	0.381	0.058	0.001	
	Rangos		0.727	0.861	0.416	0.054	0.000	
		Exponencial	Shuirmann	0.740	0.864	0.421	0.055	0.000
	W-M-W		0.736	0.862	0.385	0.048	0.002	
	Rangos		0.731	0.867	0.403	0.044	0.000	

Cuadro 8.-Con una varianza de 12.93

e_{ijk} (Sigma1)	N3	Distribución	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
12.993	N3=18	Normal	Shuirmann	0.447	0.802	0.299	0.029	0.000
	W-M-W		0.422	0.768	0.290	0.027	0.000	
	Rangos		0.428	0.770	0.274	0.033	0.000	
		Uniforme	Shuirmann	0.468	0.798	0.312	0.032	0.000
	W-M-W		0.387	0.759	0.262	0.026	0.000	
	Rangos		0.390	0.764	0.306	0.026	0.001	
		Exponencial	Shuirmann	0.435	0.783	0.301	0.036	0.000
	W-M-W		0.459	0.763	0.303	0.026	0.001	
	Rangos		0.523	0.801	0.322	0.038	0.001	

Cuadro 9.-Con una varianza de 22.93

e_{ijk} (Sigma1)	N3	Distribución	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
22.993	N3=18	Normal	Shuirmann	0.462	0.567	0.117	0.009	0.000
			W-M-W	0.406	0.516	0.150	0.010	0.002
			Rangos	0.401	0.511	0.134	0.009	0.001
		Uniforme	Shuirmann	0.467	0.520	0.153	0.008	0.000
			W-M-W	0.384	0.488	0.134	0.004	0.000
			Rangos	0.371	0.491	0.127	0.004	0.000
		Exponencial	Shuirmann	0.460	0.577	0.160	0.005	0.000
			W-M-W	0.440	0.567	0.164	0.011	0.000
			Rangos	0.547	0.616	0.174	0.018	0.001

De acuerdo a los resultados concentrados en las tablas siguientes, se observa las potencias de las diferentes pruebas con una sigma (asignación que se le otorga a la desviación estándar del error) que va tomando valores de 2.93, 12.93, 22.93 y una $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$. Se tiene que con un tamaño de muestra $n=7$ y con una sigma=2.93, la prueba de Shuirmann presenta la mejor potencia, pero cuando sigma toma el mayor valor, la prueba de rangos en la distribución exponencial es superior en potencia a las otras dos pruebas. En forma general se observa que al incrementarse los efectos residuales la potencia de las tres pruebas disminuye.

Cuadro 10.-Con una varianza de 2.93 y C (efecto residual) toma valores de $C=0$, $C=5$, $C=10$.

e_{ijk} Sigma1	N1	Distribución	Pruebas	C0	C5	C10
2.93	N1=7	Normal	Shuirmann	0.444	0.404	0.308
			W-M-W	0.411	0.324	0.209
			Rangos	0.414	0.381	0.267
		Uniforme	Shuirmann	0.425	0.422	0.311
			W-M-W	0.406	0.378	0.255
			Rangos	0.404	0.352	0.278
		Exponencial	Shuirmann	0.418	0.370	0.294
			W-M-W	0.396	0.365	0.276
			Rangos	0.402	0.352	0.267

Cuadro 11.-Una varianza del error de 12.93 y C (Efecto residual) que toma valores diferentes.

e_{ijk} Sigma2	N1	Distribución	Pruebas	C0	C5	C10
12.93	N1=7	Normal	Shuirmann	0.252	0.199	0.149
			W-M-W	0.202	0.207	0.147
			Rangos	0.198	0.186	0.141
		Uniforme	Shuirmann	0.252	0.227	0.178
			W-M-W	0.193	0.190	0.131
			Rangos	0.200	0.173	0.128
		Exponencial	Shuirmann	0.252	0.218	0.167
			W-M-W	0.193	0.216	0.164
			Rangos	0.200	0.204	0.169

Cuadro 12.-Una varianza del error de 22.93 y C (Efecto residual) que toma valores diferentes.

e_{ijk}	N1	Distribución	Pruebas	C0	C5	C10
Sigma3 22.93	N1=7	Normal	Shuirmann	0.057	0.053	0.051
			W-M-W	0.056	0.058	0.052
			Rangos	0.065	0.049	0.035
		Uniforme	Shuirmann	0.060	0.041	0.038
			W-M-W	0.054	0.047	0.027
			Rangos	0.048	0.037	0.028
		Exponencial	Shuirmann	0.072	0.080	0.049
			W-M-W	0.075	0.075	0.037
			Rangos	0.101	0.110	0.062

En los siguientes cuadros los resultados se generan de una sigma (asignación que se le otorga a la desviación estándar del error) que va tomando valores de 2.93, 12.93, 22.93 y una $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de C1=0, C2=5, C3=10 y un tamaño de muestra de n=12.

Cuadro 13.-Asignando una varianza de 2.93 y un efecto residual denotado como C que toma valores diferentes.

e_{ijk}	N2	Distribución	Pruebas	C0	C5	C10
Sigma1 2.993	N2=12	Normal	Shuirmann	0.724	0.741	0.781
			W-M-W	0.657	0.710	0.768
			Rangos	0.706	0.717	0.767
		Uniforme	Shuirmann	0.712	0.761	0.767
			W-M-W	0.689	0.702	0.748
			Rangos	0.711	0.758	0.765
		Exponencial	Shuirmann	0.702	0.776	0.783
			W-M-W	0.695	0.723	0.738
			Rangos	0.705	0.761	0.754

Cuadro 14.-Varianza del error denotada como sigma =12.93 y C (Efecto residual) que toma valores diferentes.

e_{ijk}	N2	Distribución	Pruebas	C0	C5	C10
Sigma2 12.993	N2=12	Normal	Shuirmann	0.613	0.574	0.345
			W-M-W	0.507	0.453	0.277
			Rangos	0.554	0.513	0.312
		Uniforme	Shuirmann	0.600	0.532	0.349
			W-M-W	0.484	0.464	0.321
			Rangos	0.544	0.481	0.337
		Exponencial	Shuirmann	0.608	0.533	0.345
			W-M-W	0.539	0.506	0.336
			Rangos	0.561	0.517	0.365

Cuadro 15.-Varianza del error denotada como sigma =22.93 y C (Efecto residual) que toma valores diferentes

e_{ijk}	N3	Distribución	Pruebas	C0	C5	C10
Sigma3 22.993	N2=12	Normal	Shuirmann	0.282	0.301	0.136
			W-M-W	0.218	0.254	0.110
			Rangos	0.249	0.313	0.117
		Uniforme	Shuirmann	0.275	0.305	0.146
			W-M-W	0.183	0.250	0.102
			Rangos	0.206	0.212	0.123
		Exponencial	Shuirmann	0.286	0.332	0.164
			W-M-W	0.274	0.288	0.166
			Rangos	0.350	0.408	0.189

Las potencias generadas bajo los parámetros de sigma (asignación que se le otorga a la desviación estándar del error) que va tomando valores de 2.93, 12.93, 22.93 y una $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de C1=0, C2=5, C3=10 y con una n=18, nos indican que cuando sigma se incrementa la prueba de rangos (prueba propuesta), es mejor que las otras dos pruebas.

Cuadro 16.- Con una varianza de 2.93 y un efecto residual denotado por C que toma valores de 0, 5 y 10.

e_{ijk}	N3	Distribución	Pruebas	C0	C5	C10
Sigma1 2.93	N3=18	Normal	Shuirmann	0.910	0.910	0.566
			W-M-W	0.893	0.875	0.539
			Rangos	0.891	0.853	0.542
		Uniforme	Shuirmann	0.888	0.908	0.550
			W-M-W	0.858	0.885	0.547
			Rangos	0.882	0.873	0.550
		Exponencial	Shuirmann	0.896	0.885	0.536
			W-M-W	0.871	0.861	0.545
			Rangos	0.898	0.888	0.547

Cuadro 17.-Una varianza de 12.93 y C (Efecto residual) que toma valores diferentes

e_{ijk}	N3	Distribución	Pruebas	C0	C5	C10
Sigma2 12.93	N3=18	Normal	Shuirmann	0.836	0.766	0.273
			W-M-W	0.777	0.713	0.253
			Rangos	0.783	0.721	0.266
		Uniforme	Shuirmann	0.841	0.756	0.430
			W-M-W	0.780	0.704	0.455
			Rangos	0.787	0.750	0.429
		Exponencial	Shuirmann	0.822	0.771	0.280
			W-M-W	0.808	0.777	0.293
			Rangos	0.824	0.775	0.331

Cuadro 18.-Una varianza denotada por $\sigma^2=22.93$ y C (Efecto residual) que toma valores diferentes.

e_{ijk}	N3	Distribución	Pruebas	C0	C5	C10
Sigma3 22.93	N3=18	Normal	Shuirmann	0.595	0.520	0.273
			W-M-W	0.542	0.492	0.268
			Rangos	0.538	0.509	0.272
		Uniforme	Shuirmann	0.599	0.553	0.296
			W-M-W	0.522	0.486	0.242
			Rangos	0.515	0.471	0.235
		Exponencial	Shuirmann	0.615	0.545	0.270
			W-M-W	0.603	0.572	0.304
			Rangos	0.667	0.600	0.336

En el resumen de estas tablas siguientes cuando $\sigma=2.93$; $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; una $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=7$; se puede apreciar como la prueba de Shuirmann es superior en potencia a las otras dos pruebas, además se observa como la potencia disminuye al incrementarse C .

Cuadro 19.- Cuando $\sigma=2.93$; $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; una $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=7$.

n	e_{ijk}	$C_{(j-1,k)}$	Distribuciones	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
	σ	Carryover							
7	2.93	0	Normal	Shuirmann	0.440	0.333	0.107	0.026	0.004
				W-M-W	0.401	0.278	0.115	0.027	0.002
				Rangos	0.439	0.332	0.107	0.028	0.002
			Uniforme	Shuirmann	0.402	0.324	0.119	0.037	0.006
				W-M-W	0.400	0.311	0.116	0.030	0.001
				Rangos	0.394	0.313	0.127	0.024	0.003
			Exponencial	Shuirmann	0.423	0.320	0.127	0.024	0.001
				W-M-W	0.394	0.272	0.119	0.014	0.004
				Rangos	0.398	0.327	0.116	0.026	0.001
		5	Normal	Shuirmann	0.352	0.405	0.221	0.074	0.008
				W-M-W	0.299	0.348	0.212	0.062	0.015
				Rangos	0.335	0.354	0.208	0.068	0.009
			Uniforme	Shuirmann	0.384	0.405	0.262	0.064	0.010
				W-M-W	0.365	0.383	0.223	0.058	0.009
				Rangos	0.329	0.391	0.218	0.059	0.010
			Exponencial	Shuirmann	0.320	0.401	0.243	0.090	0.008
				W-M-W	0.344	0.384	0.230	0.063	0.008
				Rangos	0.298	0.360	0.240	0.069	0.009
		10	Normal	Shuirmann	0.240	0.444	0.370	0.167	0.038
				W-M-W	0.221	0.377	0.327	0.159	0.028
				Rangos	0.224	0.399	0.352	0.141	0.035
			Uniforme	Shuirmann	0.244	0.416	0.367	0.162	0.041
				W-M-W	0.211	0.380	0.333	0.133	0.039
				Rangos	0.222	0.392	0.315	0.155	0.030
Exponencial	Shuirmann		0.262	0.434	0.374	0.165	0.038		
	W-M-W		0.206	0.372	0.335	0.142	0.036		
	Rangos		0.227	0.377	0.361	0.157	0.029		

Los resultados de las potencias que nos muestran en las tablas Cuando $\sigma=12.93$, $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$, una $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=7$, nos muestran como la potencia de las diferentes pruebas disminuye al incrementarse C , es preciso mencionar como al incrementarse el efecto de F , C , y una $\sigma=12.93$ la prueba propuesta (rangos), es superior en potencia a la Shuirmann.

Cuadro 20.- Cuando $\sigma=12.93$, $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; una $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=7$.

n	e_{ijk}	$C_{(j-1,k)}$	Distribuciones	Pruebas	F0	F01	F02	F03	F04
	σ	Carryover							
7	12.93	0	Normal	Shuirmann	0.242	0.168	0.050	0.008	0.001
				W-M-W	0.200	0.141	0.049	0.009	0.000
				Rangos	0.221	0.149	0.067	0.009	0.000
			Uniforme	Shuirmann	0.211	0.168	0.067	0.013	0.000
				W-M-W	0.199	0.151	0.062	0.007	0.001
				Rangos	0.190	0.161	0.046	0.012	0.001
			Exponencial	Shuirmann	0.242	0.161	0.062	0.011	0.000
				W-M-W	0.230	0.152	0.058	0.011	0.001
				Rangos	0.254	0.179	0.067	0.012	0.001
		5	Normal	Shuirmann	0.211	0.246	0.124	0.043	0.004
				W-M-W	0.176	0.226	0.120	0.035	0.005
				Rangos	0.161	0.215	0.106	0.023	0.004
			Uniforme	Shuirmann	0.182	0.212	0.121	0.032	0.004
				W-M-W	0.178	0.201	0.084	0.031	0.005
				Rangos	0.185	0.203	0.091	0.019	0.001
			Exponencial	Shuirmann	0.195	0.227	0.124	0.027	0.001
				W-M-W	0.205	0.209	0.115	0.036	0.008
				Rangos	0.212	0.240	0.126	0.028	0.006
		10	Normal	Shuirmann	0.119	0.230	0.208	0.071	0.014
				W-M-W	0.133	0.197	0.174	0.082	0.011
				Rangos	0.108	0.213	0.159	0.070	0.016
			Uniforme	Shuirmann	0.127	0.221	0.205	0.066	0.010
				W-M-W	0.126	0.193	0.185	0.066	0.018
				Rangos	0.113	0.195	0.156	0.059	0.016
			Exponencial	Shuirmann	0.118	0.218	0.202	0.075	0.016
				W-M-W	0.127	0.224	0.205	0.071	0.019
				Rangos	0.125	0.224	0.216	0.085	0.019

Esta tabla nos muestra los resultados cuando sigma toma el valor de 22.93; F=0, F01=4.128, F02=8.256, F03=12.384, F04=16.512; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de C1=0, C2=5, C3=10 y una n=7, Se observa cómo bajo estas condiciones la prueba propuesta (rangos) en algunos casos llega a ser superior en potencia con respecto a las otras dos pruebas(Shuirmann y W-M-W) y en la distribución exponencial la potencia de la prueba de rangos siempre es superior.

Cuadro 21.- Cuando sigma=22.9, F=0, F01=4.128, F02=8.256, F03=12.384, F04=16.512; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de C1=0, C2=5, C3=10 y una n=7.

n	e_{ijk}	$C_{(j-1,k)}$	Distribuciones	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
	sigma	Carryover							
7	22.93	0	Normal	Shuirmann	0.055	0.041	0.021	0.000	0.000
				W-M-W	0.056	0.033	0.015	0.005	0.001
				Rangos	0.061	0.043	0.013	0.001	0.000
			Uniforme	Shuirmann	0.060	0.043	0.012	0.001	0.000
				W-M-W	0.056	0.041	0.009	0.000	0.001
				Rangos	0.044	0.032	0.012	0.000	0.000
			Exponencial	Shuirmann	0.071	0.059	0.015	0.003	0.000
				W-M-W	0.067	0.041	0.014	0.000	0.000
				Rangos	0.095	0.073	0.026	0.004	0.000
		5	Normal	Shuirmann	0.058	0.057	0.026	0.006	0.002
				W-M-W	0.056	0.056	0.026	0.007	0.001
				Rangos	0.059	0.058	0.029	0.007	0.000
			Uniforme	Shuirmann	0.052	0.064	0.030	0.007	0.001
				W-M-W	0.038	0.042	0.023	0.009	0.000
				Rangos	0.041	0.032	0.026	0.004	0.001
			Exponencial	Shuirmann	0.052	0.078	0.029	0.008	0.001
				W-M-W	0.073	0.064	0.042	0.012	0.000
				Rangos	0.087	0.091	0.050	0.016	0.003
		10	Normal	Shuirmann	0.036	0.068	0.051	0.021	0.005
				W-M-W	0.032	0.070	0.035	0.026	0.003
				Rangos	0.022	0.060	0.046	0.020	0.007
			Uniforme	Shuirmann	0.025	0.055	0.050	0.013	0.002
				W-M-W	0.021	0.052	0.046	0.013	0.004
				Rangos	0.025	0.044	0.033	0.015	0.004
Exponencial	Shuirmann		0.037	0.068	0.046	0.024	0.003		
	W-M-W		0.037	0.081	0.080	0.017	0.006		
	Rangos		0.052	0.080	0.079	0.032	0.004		

En esta tabla se da los resultados de las potencias de las tres pruebas, donde nos indica que la prueba de rangos (prueba propuesta), presenta mejor potencia que la prueba de W-M-W, y en la distribución exponencial dicha prueba es mejor en potencia que las pruebas de Shuirmann y W-M-W, esto es considerando a una sigma que toma el valor de 2.93; con una F que toma valores de F=0, F01=4.128, F02=8.256, F03=12.384, F04=16.512; una $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de C1=0, C2=5, C3=10 y una n=12.

Cuadro 22.-Cuando sigma=2.93, F=0, F01=4.128, F02=8.256, F03=12.384, F04=16.512; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de C1=0, C2=5, C3=10 y una n=12.

n	e_{ijk}	$C_{(j-1,k)}$	Distribuciones	Pruebas	F0	F01	F02	F03	F04
	sigma	Carryover							
12	2.93	0	Normal	Shuirmann	0.751	0.532	0.143	0.01	0
				W-M-W	0.697	0.474	0.123	0.015	0
				Rangos	0.677	0.509	0.136	0.02	0
			Uniforme	Shuirmann	0.717	0.499	0.146	0.011	0
				W-M-W	0.670	0.464	0.11	0.015	0
				Rangos	0.723	0.489	0.125	0.015	0
			Exponencial	Shuirmann	0.734	0.5	0.154	0.009	0
				W-M-W	0.698	0.478	0.155	0.01	0.002
				Rangos	0.735	0.513	0.133	0.013	0
		5	Normal	Shuirmann	0.609	0.714	0.371	0.055	0.007
				W-M-W	0.541	0.651	0.315	0.068	0.008
				Rangos	0.54	0.669	0.338	0.062	0.003
			Uniforme	Shuirmann	0.631	0.717	0.366	0.059	0.005
				W-M-W	0.548	0.659	0.340	0.045	0.004
				Rangos	0.563	0.669	0.376	0.055	0.005
			Exponencial	Shuirmann	0.594	0.724	0.312	0.059	0.003
				W-M-W	0.543	0.664	0.330	0.053	0.006
				Rangos	0.558	0.686	0.341	0.065	0.004
		10	Normal	Shuirmann	0.35	0.727	0.611	0.705	0.008
				W-M-W	0.314	0.649	0.583	0.667	0.008
				Rangos	0.328	0.679	0.594	0.693	0.008
			Uniforme	Shuirmann	0.322	0.685	0.614	0.695	0.009
				W-M-W	0.311	0.659	0.557	0.648	0.009
				Rangos	0.327	0.692	0.56	0.686	0.014
			Exponencial	Shuirmann	0.343	0.699	0.582	0.694	0.005
				W-M-W	0.321	0.652	0.544	0.659	0.006
				Rangos	0.34	0.7	0.595	0.712	0.009

Cuadro 23.-Cuando $\sigma=12.93$, $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=12$.

n	e_{ijk} sigma	$C_{(j-1,k)}$ Carryover	Distribuciones	Pruebas	F0	F01	F02	F03	F04
12	12.93	0	Normal	Shuirmann	0.581	0.365	0.082	0.005	0
				W-M-W	0.52	0.332	0.075	0.009	0
				Rangos	0.543	0.373	0.077	0.005	0
			Uniforme	Shuirmann	0.573	0.412	0.077	0.005	0
				W-M-W	0.503	0.377	0.071	0.007	0
				Rangos	0.548	0.336	0.067	0.005	0
			Exponencial	Shuirmann	0.577	0.54	0.072	0.007	0
				W-M-W	0.553	0.516	0.083	0.006	0.002
				Rangos	0.568	0.549	0.089	0.010	0
		5	Normal	Shuirmann	0.581	0.571	0.212	0.033	0.001
				W-M-W	0.52	0.505	0.218	0.033	0.001
				Rangos	0.543	0.534	0.201	0.023	0.002
			Uniforme	Shuirmann	0.573	0.573	0.263	0.035	0.001
				W-M-W	0.503	0.499	0.217	0.031	0.001
				Rangos	0.548	0.524	0.208	0.025	0.000
			Exponencial	Shuirmann	0.577	0.559	0.224	0.039	0.002
				W-M-W	0.553	0.535	0.219	0.026	0.002
				Rangos	0.568	0.564	0.261	0.041	0.003
		10	Normal	Shuirmann	0.239	0.561	0.459	0.156	0.008
				W-M-W	0.2	0.488	0.427	0.098	0.008
				Rangos	0.235	0.53	0.409	0.106	0.008
			Uniforme	Shuirmann	0.232	0.58	0.455	0.122	0.009
				W-M-W	0.213	0.512	0.408	0.112	0.009
				Rangos	0.248	0.529	0.402	0.122	0.014
			Exponencial	Shuirmann	0.261	0.581	0.442	0.122	0.005
				W-M-W	0.227	0.53	0.44	0.118	0.006
				Rangos	0.237	0.579	0.459	0.138	0.009

Las potencias mostradas en la tabla anterior nos indica que la prueba de rangos (prueba propuesta), es mejor que la prueba de W-M-W en las tres distribuciones y en la distribución exponencial dicha prueba presenta mejor potencia que las otras dos pruebas, esto es considerando a una sigma que toma el valor de 12.93; con una $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; una $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=12$.

Cuadro 24.- Cuando $\sigma=22.93$, $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=12$.

n	e_{ijk}	$C_{(j-1,k)}$	Distribuciones	Pruebas	F0	F01	F02	F03	F04
	σ	Carryover							
12	22.93	0	Normal	Shuirmann	0.289	0.152	0.03	0.003	0
				W-M-W	0.226	0.12	0.024	0	0
				Rangos	0.247	0.169	0.028	0.003	0
			Uniforme	Shuirmann	0.264	0.142	0.021	0.001	0
				W-M-W	0.178	0.12	0.023	0.001	0
				Rangos	0.206	0.118	0.023	0.001	0
			Exponencial	Shuirmann	0.294	0.181	0.026	0.001	0
				W-M-W	0.281	0.165	0.038	0.002	0
				Rangos	0.349	0.219	0.048	0.003	0
		5	Normal	Shuirmann	0.228	0.182	0.092	0.008	0
				W-M-W	0.169	0.16	0.071	0.006	0
				Rangos	0.195	0.17	0.095	0.014	0.001
			Uniforme	Shuirmann	0.195	0.171	0.074	0.006	0
				W-M-W	0.152	0.118	0.069	0.007	0
				Rangos	0.146	0.143	0.062	0.008	0
			Exponencial	Shuirmann	0.234	0.197	0.1	0.012	0
				W-M-W	0.215	0.196	0.087	0.008	0
				Rangos	0.291	0.235	0.123	0.018	0.002
		10	Normal	Shuirmann	0.097	0.246	0.192	0.036	0.003
				W-M-W	0.076	0.216	0.153	0.025	0.003
				Rangos	0.094	0.233	0.185	0.047	0.005
			Uniforme	Shuirmann	0.102	0.275	0.171	0.046	0.002
				W-M-W	0.064	0.185	0.164	0.022	0.001
				Rangos	0.081	0.212	0.157	0.027	0
			Exponencial	Shuirmann	0.114	0.294	0.231	0.048	0.005
				W-M-W	0.103	0.261	0.217	0.05	0.004
				Rangos	0.147	0.344	0.259	0.077	0.006

Los resultados que se muestran en la tabla anterior nos indican que la potencia de la prueba de rangos es inferior en la distribución normal pero en la distribución exponencial es superior su potencia, además que nuevamente con respecto a la prueba de W-M-W, es mayor la potencia de la prueba de rangos (prueba propuesta), en las tres distribuciones. Es preciso mencionar que con una de $\sigma=22.93$, la potencia de las tres pruebas disminuye considerablemente.

Cuadro 25.- Cuando $\sigma=2.93$, $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=18$.

n	e_{ijk}	$C_{(j-1,k)}$	Distribuciones	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
	σ	Carryover							
18	2.93	0	Normal	Shuirmann	0.897	0.658	0.156	0.006	0.000
				W-M-W	0.872	0.654	0.150	0.004	0.000
				Rangos	0.874	0.630	0.135	0.005	0.000
			Uniforme	Shuirmann	0.895	0.645	0.160	0.006	0.000
				W-M-W	0.891	0.657	0.152	0.008	0.001
				Rangos	0.901	0.655	0.145	0.002	0.000
			Exponencial	Shuirmann	0.910	0.630	0.154	0.004	0.000
				W-M-W	0.908	0.651	0.153	0.008	0.000
				Rangos	0.883	0.659	0.138	0.009	0.000
		5	Normal	Shuirmann	0.733	0.882	0.234	0.065	0.000
				W-M-W	0.698	0.855	0.258	0.050	0.002
				Rangos	0.717	0.880	0.224	0.048	0.000
			Uniforme	Shuirmann	0.746	0.879	0.256	0.054	0.001
				W-M-W	0.714	0.852	0.226	0.035	0.001
				Rangos	0.735	0.874	0.218	0.045	0.002
			Exponencial	Shuirmann	0.735	0.884	0.216	0.049	0.000
				W-M-W	0.722	0.853	0.112	0.052	0.001
				Rangos	0.747	0.858	0.231	0.054	0.002
		10	Normal	Shuirmann	0.412	0.862	0.769	0.247	0.017
				W-M-W	0.386	0.871	0.739	0.230	0.010
				Rangos	0.392	0.837	0.757	0.190	0.017
			Uniforme	Shuirmann	0.416	0.877	0.762	0.238	0.017
				W-M-W	0.404	0.873	0.733	0.212	0.016
				Rangos	0.365	0.857	0.726	0.220	0.017
			Exponencial	Shuirmann	0.427	0.859	0.752	0.240	0.019
				W-M-W	0.397	0.853	0.753	0.217	0.019
				Rangos	0.420	0.869	0.745	0.222	0.014

Los resultados de las potencias de las tres pruebas con las tres distribuciones, cuando $\sigma=2.93$; $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=18$. Nos muestran como la potencia se incrementa considerablemente con una $F0$ y $F1$, y, $C0$. Siendo la prueba propuesta (rangos), superior en potencia a la prueba W-M-W en las 3 distribuciones y específicamente en la distribución exponencial es superior en potencia con respecto a las otras dos pruebas (Shuirmann y W-M-W).

Cuadro 26.- Cuando $\sigma=12.93$, $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=18$.

n	e_{ijk} sigma	$C_{(j-1,k)}$ Carryover	Distribuciones	Pruebas	FO	F01	F02	F03	F04
18	12.93	0	Normal	Shuirmann	0.829	0.549	0.086	0.001	0
				W-M-W	0.795	0.507	0.085	0.004	0
				Rangos	0.806	0.494	0.080	0.003	0
			Uniforme	Shuirmann	0.839	0.538	0.083	0.003	0
				W-M-W	0.794	0.525	0.080	0.004	0
				Rangos	0.813	0.502	0.088	0.002	0
			Exponencial	Shuirmann	0.851	0.515	0.098	0.004	0
				W-M-W	0.831	0.501	0.089	0.002	0
				Rangos	0.826	0.519	0.103	0.008	0
		5	Normal	Shuirmann	0.648	0.802	0.308	0.023	0.001
				W-M-W	0.604	0.752	0.310	0.028	0.000
				Rangos	0.596	0.762	0.297	0.028	0.001
			Uniforme	Shuirmann	0.646	0.774	0.320	0.035	0.001
				W-M-W	0.586	0.765	0.305	0.020	0.001
				Rangos	0.603	0.773	0.287	0.027	0.001
			Exponencial	Shuirmann	0.652	0.797	0.316	0.027	0.000
				W-M-W	0.616	0.750	0.320	0.022	0.001
				Rangos	0.653	0.800	0.318	0.038	0.000
		10	Normal	Shuirmann	0.302	0.806	0.639	0.145	0.008
				W-M-W	0.312	0.760	0.615	0.147	0.002
				Rangos	0.306	0.781	0.618	0.165	0.006
			Uniforme	Shuirmann	0.309	0.801	0.619	0.159	0.002
				W-M-W	0.278	0.788	0.618	0.119	0.005
				Rangos	0.278	0.770	0.632	0.134	0.007
			Exponencial	Shuirmann	0.300	0.793	0.636	0.148	0.012
				W-M-W	0.296	0.769	0.643	0.165	0.009
				Rangos	0.332	0.803	0.648	0.159	0.009

La tabla anterior nos resume las potencias obtenidas con las tres pruebas y las tres distribuciones, cuando $\sigma=12.93$; $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=18$, nos muestra de una manera recurrente como la potencia en las distribución exponencial para la prueba de rangos es superior en las tres pruebas, así mismo como las prueba propuesta (rangos) presenta una mejor potencia con las tres distribuciones con respecto a la prueba de W-M-W.

Cuadro 27.- Cuando $\sigma=22.93$, $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=18$.

n	e_{ijk}	$C_{(j-1,k)}$	Distribuciones	Pruebas	F0	F01	F02	F03	F04
	σ	Carryover							
18	22.93	0	Normal	Shuirmann	0.583	0.299	0.031	0.000	0
				W-M-W	0.534	0.289	0.042	0.001	0
				Rangos	0.539	0.287	0.036	0.002	0
			Uniforme	Shuirmann	0.618	0.332	0.030	0.001	0
				W-M-W	0.523	0.266	0.031	0.000	0
				Rangos	0.563	0.285	0.022	0.002	0
			Exponencial	Shuirmann	0.620	0.330	0.033	0.000	0
				W-M-W	0.609	0.339	0.028	0.000	0
				Rangos	0.657	0.395	0.060	0.002	0
		5	Normal	Shuirmann	0.417	0.556	0.143	0.003	0
				W-M-W	0.403	0.500	0.167	0.005	0
				Rangos	0.409	0.503	0.138	0.010	0
			Uniforme	Shuirmann	0.440	0.555	0.152	0.011	0
				W-M-W	0.365	0.504	0.142	0.004	0
				Rangos	0.377	0.480	0.129	0.007	0
			Exponencial	Shuirmann	0.455	0.582	0.156	0.008	0
				W-M-W	0.438	0.577	0.217	0.015	0
				Rangos	0.474	0.650	0.197	0.012	0
		10	Normal	Shuirmann	0.151	0.569	0.401	0.059	0.001
				W-M-W	0.171	0.502	0.369	0.056	0.003
				Rangos	0.157	0.541	0.385	0.059	0.001
			Uniforme	Shuirmann	0.165	0.582	0.406	0.058	0.001
				W-M-W	0.135	0.534	0.367	0.051	0.003
				Rangos	0.151	0.520	0.353	0.055	0.002
			Exponencial	Shuirmann	0.177	0.568	0.425	0.065	0.002
				W-M-W	0.188	0.603	0.434	0.076	0.004
				Rangos	0.237	0.649	0.481	0.090	0.003

Las potencias obtenidas que se muestran en la tabla anterior considerando a una de $\sigma=22.93$; $F=0$, $F01=4.128$, $F02=8.256$, $F03=12.384$, $F04=16.512$; $C_{(j-1,k)}$, (efecto de los residuales) que toma valores de $C1=0$, $C2=5$, $C3=10$ y una $n=18$, nos muestran como la prueba propuesta llamada rangos, es superior en potencia a la prueba de W-M-W, y Shuirmann en la distribución exponencial.