

ESTÍMULO AL PROCESO DE REVISIÓN

Los artículos de estímulo no necesariamente reflejan las políticas de la USPC o del Consejo de Expertos de la USP

Incertidumbre en la medición para la industria farmacéutica

ML Jane Weitzel,^a Juris Meija, PhD,^b David LeBlond, PhD,^c Steven Walfish^d

RESUMEN Este artículo de *Estímulo* describe la incertidumbre en la medición (MU, por sus siglas en inglés) para la industria farmacéutica.

La teoría metroológica de la incertidumbre en la medición incluye conceptos importantes, aunque sutiles, que son fundamentales entender. Este artículo de *Estímulo* presenta estos conceptos, explica su significado y los compara con términos y conceptos existentes en la industria farmacéutica. La metrología se enfoca en la ciencia de realizar mediciones que sean aptas para su el propósito destinado. Se tratan ideas basadas en la metrología, tales como que el valor verdadero y el error son “incognoscibles”, lo que implica que son de poca utilidad; sin embargo, son conceptos claves, ya que el objetivo de una medición es obtener una indicación del valor verdadero y entender la incertidumbre del valor medido. Se presenta el concepto de teoría de la probabilidad como un “grado de creencia” a diferencia de la perspectiva frecuentista en el análisis de la medición. Se introduce el vínculo entre la teoría de la probabilidad y la toma de decisiones.

Luego, se presenta a grandes rasgos el proceso para evaluar la incertidumbre de la medición. Describe cómo se debe reportar la incertidumbre en la medición. Se listan referencias que incluyen varios ejemplos desarrollados que describen el proceso más a fondo y con mayor detalle. Por último, se provee un ejemplo para un análisis farmacéutico típico.

ESTRUCTURA Y PÚBLICO PARA ESTE ARTÍCULO DE ESTÍMULO

Esta discusión metroológica sobre la incertidumbre en la medición (MU) puede presentar conceptos y términos que son nuevos o poco familiares. Con el fin de que las definiciones y discusiones acerca de estos términos y conceptos no interrumpen el flujo de este artículo de *Estímulo*, estos términos se han compilado y se presentan en el *Apéndice*. El lector puede revisar estas definiciones de manera independiente para aprender acerca de los conceptos de metrología y consultarlas cuando sea necesario. Cuando una definición sea directamente pertinente para sustentar una explicación o discusión, esta puede repetirse en el artículo de *Estímulo*.

La terminología metroológica se toma del *International Vocabulary of Metrology*, 3a edición,¹ conocido como VIM3, y de la *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*, conocida como GUM. Estas fuentes fueron provistas por el Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM).

Este artículo de *Estímulo* está dirigido a personas en la industria farmacéutica que generan valores de informe, al igual que a aquellos que usan dichos valores—asuntos regulatorios, tecnología farmacéutica, producción y garantía de la calidad. La incertidumbre en la medición es un componente del enfoque de ciclo de vida para procedimientos analíticos y el propósito de este artículo de *Estímulo* es presentar este concepto a la industria.

INCERTIDUMBRE EN LA MEDICIÓN

Según la norma ISO 21748:2017 de la International Organization for Standardization (ISO):²

El conocimiento de la incertidumbre asociada con los resultados de la medición es esencial para la interpretación de los resultados. Sin evaluaciones cuantitativas de la incertidumbre, es imposible decidir si las diferencias observadas entre los resultados reflejan más que una variabilidad experimental, si los artículos de prueba cumplen con las especificaciones, o si se han infringido leyes basadas en límites. Sin información acerca de la incertidumbre, existe el riesgo de que haya una malinterpretación de los resultados. Las decisiones incorrectas tomadas en estos términos pueden resultar en gastos innecesarios en el sector industrial, procesamiento jurídico incorrecto o tener consecuencias de salud o sociales desfavorables.

La incertidumbre en la medición es uno de los dos componentes del resultado de una medición—el valor medido y la incertidumbre en la medición asociada con este. La definición de incertidumbre en la medición que se encuentra en el VIM3 es la de “un parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores cuantitativos que se atribuyen a un mensurando, basado en la información usada”. Esencialmente, nunca se puede conocer con absoluta certeza el valor verdadero (es decir, el valor cuantitativo del mensurando) que se está midiendo. En los análisis farmacéuticos se realiza una medición y se determina el valor de informe; sin embargo, no se puede saber a ciencia cierta qué tan cercano está el valor de informe al valor verdadero. Por ejemplo, en una valoración para determinar la potencia verdadera de una muestra en particular, la incertidumbre en la medición sería el intervalo dentro del cual se cree, con alguna probabilidad establecida, que se halle la potencia verdadera. La [Figura 1](#) compara los términos metroológicos y farmacéuticos para una medición.

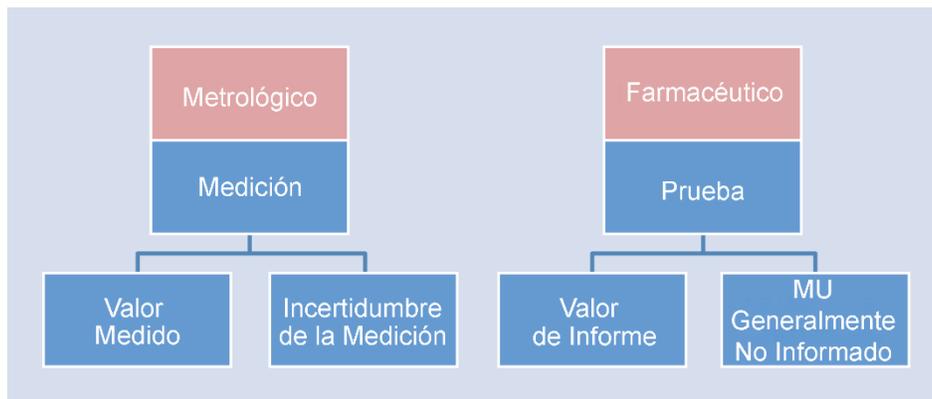


Figura 1. El resultado de la medición se presenta en términos metrológicos y farmacéuticos.

Existen varios componentes que forman parte de esta incertidumbre, tales como la variabilidad (tal como lo expresa la desviación estándar) de mediciones repetidas, el error sistemático o sesgo en el procedimiento analítico (y su incertidumbre), y el conocimiento incompleto de lo que se está midiendo, la naturaleza del mensurando. La GUM recomienda un proceso definido para evaluar todos los componentes de la incertidumbre, lo que permite informar tanto el valor de informe como la incertidumbre en su medición para tomar decisiones informadas.

La incertidumbre en la medición y la probabilidad

La GUM y la literatura científica relacionada de metrología destacan que el valor verdadero y el error nunca pueden conocerse para ningún tipo de medición dada. Por ende, nunca se puede establecer de manera definitiva el valor verdadero; solo se puede hacer una inferencia probabilística acerca de un valor verdadero específico medido. Por ejemplo, podemos cuantificar nuestro grado de creencia como una probabilidad de que el valor verdadero se encuentra dentro de algún intervalo fijo de incertidumbre (es decir, un valor de informe \pm una constante). Hacer esto es informativo, ya que las consecuencias de nuestras decisiones dependen generalmente de valores verdaderos en lugar de valores de informe. La importancia de la incertidumbre en la medición en la toma de decisiones en el área farmacéutica resulta evidente cuando se considera que los pacientes consumen tabletas, no valores de informe. Estos conceptos se ilustran en las figuras que se presentarán más adelante en este artículo de *Estímulo*.

El grado de creencia se expresa como una probabilidad basada en la información disponible, como la medición, datos de experimentos anteriores o mediciones, teorías científicas conocidas, experiencia con sistemas de medición o muestras relacionadas y probablemente otras fuentes. También se asume que no se han cometido errores al realizar o informar la medición.

Si bien el valor verdadero y el error son incognoscibles, la teoría de la incertidumbre en la medición explica aquello que es conocible y cómo evaluarlos, al igual que cómo usar esta información en la toma de decisiones.

La estadística bayesiana provee un enfoque coherente para aprender de la evidencia a medida que esta se acumula.³ Desde el punto de vista bayesiano, la distribución posterior que se obtiene a partir de una medición y otra información previa contienen todo lo que se puede saber acerca del valor cuantitativo del mensurando. Se puede resumir esta distribución de varias maneras (media y desviación estándar, cuantiles, etc.). La ubicación central nos da una idea del “valor estimado” y la dispersión de la distribución nos brinda información acerca de la incertidumbre. Un enfoque práctico es estimar o aproximar esta distribución posterior a partir de la información disponible y usar las características de esta distribución para expresar la incertidumbre en la medición. Sin embargo, es importante recordar que es la misma distribución completa, no el resumen de varias medidas, la que contiene toda la información disponible acerca del valor verdadero.

TERMINOLOGÍA METROLÓGICA Y FARMACÉUTICA

Un preámbulo acerca de la historia y terminología de la incertidumbre en la medición El uso de la incertidumbre en la medición ha sido impulsado por la necesidad de una buena toma de decisiones en los sectores donde se usan mediciones, como en el industrial, comercial y científico. El uso de mediciones requiere incluir información acerca de la confiabilidad de dicha medición. Esto ha sido explícitamente reconocido por los órganos judiciales, en particular por la Corte Suprema de los Estados Unidos en el caso *Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals*⁴, en el que se requirieron mediciones científicas con una “tasa de error conocida o posible”. En 1993 se publicó la GUM para proveer un consenso internacional acerca de cómo evaluar y expresar esta información sobre la confiabilidad como incertidumbre en la medición. En la actualidad, la disciplina de la metrología cuenta con términos y definiciones específicos para los conceptos de medición. Estos siguen evolucionando, por lo cual se dirige al lector a la publicación *Terminological Aspects of the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)*⁵ para obtener información sobre debates detallados acerca de estas definiciones y su importancia. De igual manera, la guía Eurachem *Terminology in Analytical Chemistry—Introduction to VIM3 (2011)*⁶ contiene definiciones y debates pertinentes a la química analítica.

Este artículo de *Estímulo* usará términos provenientes de la industria farmacéutica en la medida de lo posible y explicará los términos metrológicos cuando se usen. Sin embargo, para entender la incertidumbre en la medición y poder acceder a la mayor parte de la literatura e información en el campo de la metrología, resulta útil tener conocimiento básico de los términos metrológicos.

Términos metrológicos usados en este artículo de *Estímulo* Los términos metrológicos se definen y analizan en el *Apéndice*.

USO DE LA INCERTIDUMBRE EN LA MEDICIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La incertidumbre en la medición es un componente clave en el enfoque de ciclo de vida de los procedimientos analíticos que está siendo adoptado en la industria farmacéutica.^{7,8,9,10,11,12} En particular, la incertidumbre de medición diana u objetivo (TMU, por sus siglas en inglés) que representa el valor máximo para la incertidumbre, asociada a un valor de informe para que este sea apto para el propósito, es uno de los componentes claves. En el perfil analítico esperado (ATP, por sus siglas en inglés), la incertidumbre de medición diana ayuda a definir la calidad requerida del valor de informe producido mediante el procedimiento analítico. La regla de decisión, que se define en el *Apéndice*, provee la probabilidad aceptable de estar en lo incorrecto cuando se toma una decisión. Se requiere de la incertidumbre en la medición se requiere para determinar la probabilidad establecida en una regla de decisión. La incertidumbre de medición diana es un criterio de clave para el desempeño del procedimiento analítico a lo largo de su vida, desde el desarrollo hasta la calificación y la verificación continua del desempeño. Con el aumento del uso de la incertidumbre en la medición, se hace necesario un entendimiento común acerca de su evaluación. Este artículo de *Estímulo* sugiere dicho enfoque.

Incertidumbre de medición diana

Al establecer los criterios de aceptación para el desempeño de un procedimiento analítico, es necesario establecer un valor máximo aceptable para la incertidumbre en la medición. Este valor máximo aceptable no es un valor que tenga que alcanzarse, por el contrario, es el valor máximo que puede tener la incertidumbre en la medición y aún ser aceptable. El artículo de *Estímulo* de la USP, *Fitness for Use: Decision Rules and Target Measurement Uncertainty* and the Eurachem/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guide, *Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement*¹³ analiza en detalle cómo se debe establecer la incertidumbre de medición diana (TMU).

Análisis del riesgo

Según se establece en la guía Q9 de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), un riesgo es la combinación de la probabilidad de un evento y las consecuencias (costos) de dicho evento, si llegase a ocurrir. La evaluación de la incertidumbre en la medición es un componente del análisis del riesgo y de la gestión de conocimientos, ya que expresa un evento (es decir, el valor verdadero de la cantidad del mensurando) de manera probabilística. El proceso de análisis del riesgo incluye identificar las fuentes de riesgo potenciales, entenderlas y establecer controles adecuados en estas. La guía Eurachem *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*¹⁴ incluye un análisis exhaustivo acerca de la identificación de fuentes de incertidumbre. Mediante la evaluación de la incertidumbre en la medición se cumplirán los requisitos de análisis del riesgo que se establecen en las guías y reglamentaciones farmacéuticas.

DISCUSIÓN ACERCA DE LA INCERTIDUMBRE EN LA MEDICIÓN

Los conceptos relativos a la incertidumbre en la medición se presentan en una serie de figuras a continuación, junto con una breve discusión. La ubicación de valores en las figuras puede haberse exagerado con el fin de ilustrar de manera más fácil estos conceptos. El valor verdadero se muestra fuera de la función de densidad de probabilidad (PDF, por sus siglas en inglés) con fines ilustrativos; de manera realista, puede encontrarse dentro de esta función.

En las figuras se usan histogramas para ilustrar grupos de valores medidos individuales, tales como aquellos obtenidos a partir de un estudio de repetibilidad o un estudio de precisión intermedia. La altura de la barra representa el número de veces que un valor medido individual se obtuvo para el intervalo que abarca la barra. La función de densidad de probabilidad subyacente que generó los valores medidos no se conoce con exactitud, pero se ilustra mediante una curva normal con el mejor ajuste.

En algunas figuras se presenta una función de densidad de probabilidad hipotética que no se deriva del ajuste a un histograma. Cada punto en la curva de la función de densidad de probabilidad se puede considerar como la densidad de probabilidad. El área debajo de la curva, en medio de cualquier intervalo arbitrario, es la probabilidad del grado de creencia de que el valor verdadero del mensurando se encuentre dentro de ese intervalo.

ERROR

La [Figura 2](#) ilustra la relación entre el valor verdadero y el valor medido, error (error en este caso significa error total), error sistemático, error aleatorio y ajuste de los datos al histograma.

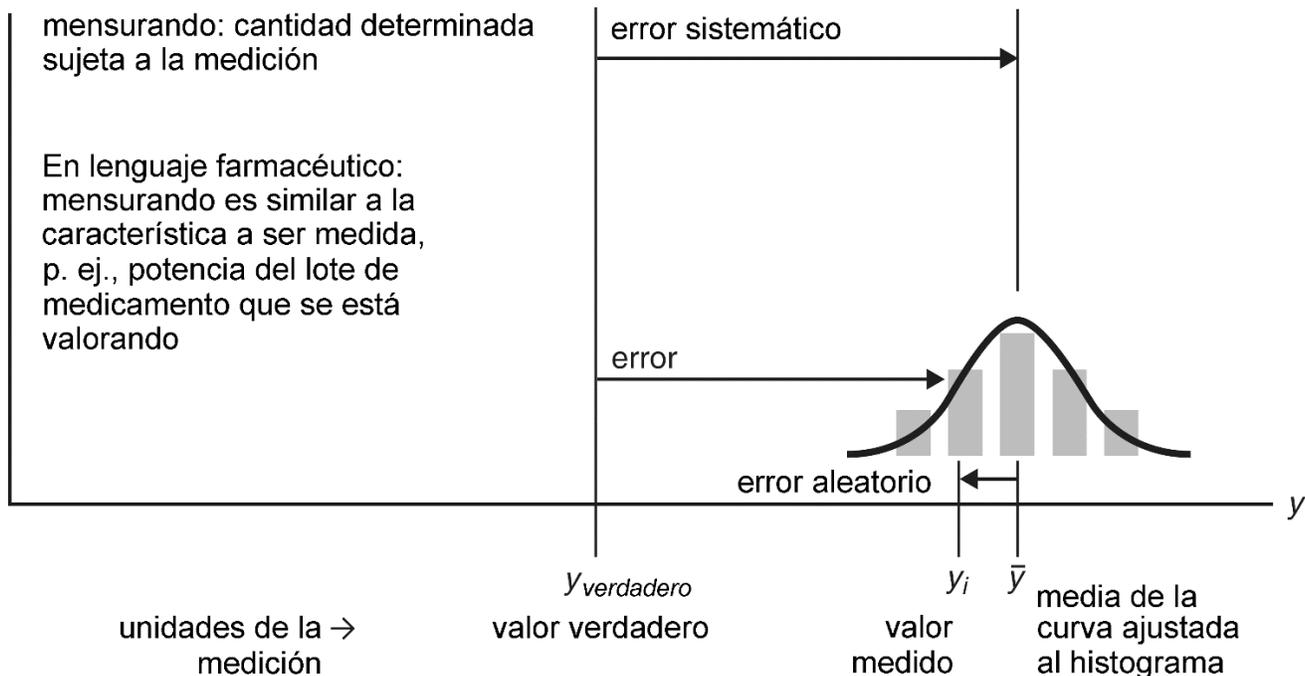


Figura 2. Se presentan la terminología metrológica y el glosario farmacéutico para mensurando, medición y errores.

La metrología trata al error como la diferencia entre el resultado de una medición (y_i) y un valor verdadero ($y_{verdadero}$) del mensurando ($y_i - y_{verdadero}$), tal como se identifica en la [Figura 2](#). No se puede conocer el valor verdadero de un mensurando. Una de las razones es que, si bien se asume que no se han cometido errores, se pueden cometer sin saberlo. Otra razón es que la definición del mensurando puede no estar completa. Esto se conoce como incertidumbre definicional (intrínseca) y se discute en el [Apéndice](#). Ya que no se puede conocer el valor verdadero del mensurando, el error en la medición es también incognoscible, ya que el error es la diferencia entre el resultado obtenido y el valor verdadero. Sin embargo, se puede evaluar el error de indicación o lectura, que es la parte de la incertidumbre que proviene del sistema de medición. El error de indicación incluye tanto el error sistemático como el error aleatorio. El error de indicación es la diferencia entre el valor medido y el valor asignado para un estándar de referencia, según se muestra en la [Figura 3](#). El error de indicación se relaciona con la parte de la incertidumbre que proviene del sistema de medición. La incertidumbre de la indicación incluye tanto la incertidumbre del estándar de referencia como la incertidumbre resultante de llevar a cabo el método.

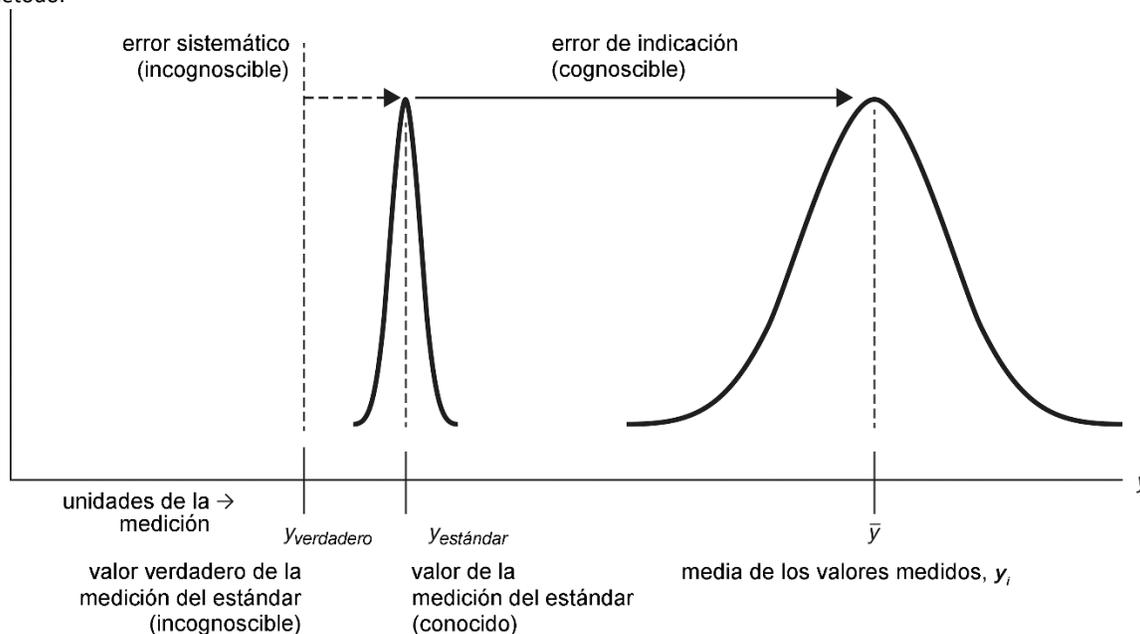


Figura 3. El error de indicación, que se obtiene al medir un estándar de referencia, es la diferencia entre el valor medido y el valor asignado al estándar de referencia.

Errores sistemáticos y error aleatorio

En la [Figura 4](#), los resultados de la medición se muestran nuevamente como un histograma y la distribución de frecuencia normal aproximada (curva de color negro) ajustada a los datos de fondo del histograma. Adicionalmente, se agregan (curva de color gris) subyacente, la función de densidad de probabilidad verdadera (teórica o poblacional) y su media, que se definiría mediante una cantidad infinita de datos.

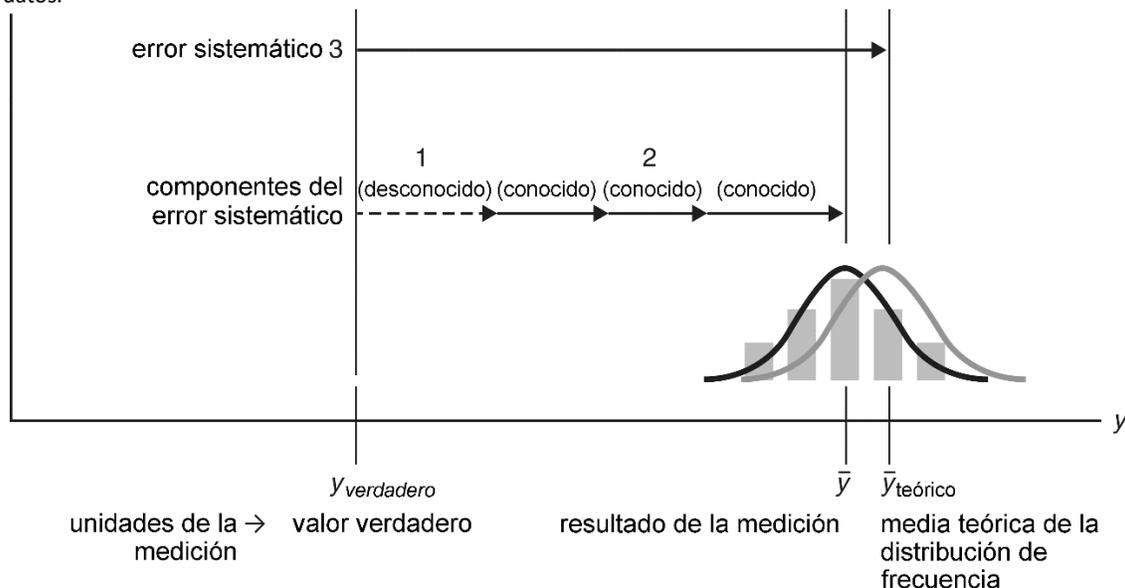


Figura 4. El error sistemático incluye un componente incognoscible del error sistemático que se introduce mediante el enfoque metrológico.

Se muestran algunos componentes del error sistemático en la [Figura 4](#):

1. Todo componente desconocido o incognoscible se muestra como un componente “desconocido” del error sistemático. Los ejemplos pueden ser errores tales como en el volumen de entrega de una pipeta. Se usan sistemas de control de pipetas para reducir la probabilidad de este tipo de errores, pero todavía pueden llegar a ocurrir. Otros componentes “desconocidos” pueden ser mucho más difíciles de tomar en cuenta, como imperfecciones en el modelo de calibración o desviaciones de las hipótesis estadísticas (p. ej. normalidad, independencia, constancia en la varianza de la medición).
2. Incertidumbre de las correcciones hechas para errores sistemáticos conocidos.
3. Media desconocida de la función de densidad de probabilidad teórica definida por los datos.

Se usa el error sistemático y el error aleatorio en la industria farmacéutica, pero con frecuencia se asume que el error sistemático se conoce con exactitud. El componente incognoscible del error sistemático se introduce mediante el enfoque metrológico.

Objetivo de realizar una medición

La [Figura 5](#) introduce la incertidumbre estándar combinada, incertidumbre expandida, intervalo de credibilidad e incertidumbre definicional o intrínseca. Estos se definen en el [Apéndice](#). En la [Figura 5](#) la curva ya no es un histograma o una distribución de la frecuencia, sino una función de densidad de probabilidad (referida como una distribución posterior del valor verdadero del mensurando, de acuerdo con los datos).

Se usa aquí el término “intervalo de credibilidad” para referirse a un intervalo que incluye el valor cuantitativo verdadero específico del mensurando, asociado con una medición específica de una muestra específica, con una probabilidad establecida. Los intervalos de credibilidad pueden derivarse fácilmente de una función de densidad de probabilidad posterior, que resulta de un análisis bayesiano de los resultados de la medición y otra información previa pertinente. Los intervalos de credibilidad también se denominan “intervalos de cobertura” en el sentido en que dicho intervalo “cubre” el valor verdadero específico con la probabilidad establecida. El VIM3 y la GUM usan el término “intervalo de cobertura” para definir un intervalo dentro del cual se cree que pueda encontrarse el valor verdadero. Sin embargo, el término “intervalo de cobertura” también se usa en la estadística para referirse a otros tipos de intervalos tales como de confianza, de predicción o intervalos de tolerancia. En este caso, cobertura implica “cobertura en ensayos repetidos”, ya que dichos intervalos incluyen valores verdaderos basados en análisis repetidos de la misma o de diferentes muestras y la repetición del cálculo del intervalo registrando la probabilidad de todas las muestras posibles. La incertidumbre en la medición se ocupa de la incertidumbre en mediciones específicas, por ende, este tipo de cobertura se encuentra fuera del ámbito de interés. Para evitar confusiones, se usará el término “intervalo de credibilidad” en este artículo, aunque los lectores pueden encontrar el uso del término “intervalo de cobertura”

en la literatura especializada en metrología para expresar un concepto equivalente. En el análisis siguiente nos referimos a un “factor de cobertura”, k , que se usa en la estimación del intervalo de credibilidad.

La [Figura 5](#) ilustra los objetivos de realizar una medición. Un primer objetivo es establecer la distribución posterior para el valor verdadero, dado el valor medido y otra información (p. ej. estimaciones de la imprecisión analítica a partir de calificaciones del método u otros experimentos pertinentes). El segundo objetivo es establecer un intervalo en el cual se estime que se pueda encontrar, con un alto nivel de probabilidad, el valor verdadero. Con frecuencia se asume que la distribución posterior del valor verdadero es normal cuando tiene una media equivalente al valor de informe y una desviación estándar, también referida en este artículo como incertidumbre estándar combinada, estimada a partir de estudios de precisión históricos, conocimiento de la contribución de varios componentes y otra información (se asume que la incertidumbre estándar combinada se estima con un alto nivel de exactitud a partir de una amplia muestra de datos). Con frecuencia, se asume un intervalo bilateral, de colas iguales y un alto nivel de probabilidad, tal como el 95%. Se debe justificar todo este tipo de suposiciones.

A continuación, se describe una aproximación bayesiana simplificada para el caso de la muestra grande normal simple descrita anteriormente. Se aproxima la incertidumbre expandida multiplicando la incertidumbre estándar combinada por un factor de cobertura. El intervalo de credibilidad define los valores en los cuales se cree que se encuentra el valor verdadero con una probabilidad establecida. Una incertidumbre estándar (factor de cobertura = 1), centrada en el valor de informe cubre únicamente el 68% de los valores. La comunidad científica espera generalmente una cobertura mayor de la probabilidad asociada, tal como un 95%. También se muestra la incertidumbre definicional. Existen procedimientos bayesianos para casos en los que no se puede justificar la simplificación de este tipo de suposiciones.

La relación entre la incertidumbre estándar, la incertidumbre expandida y el intervalo de credibilidad se muestran en la [Figura 6](#). Los componentes de incertidumbre individuales se combinan para obtener la incertidumbre estándar combinada, la cual se multiplica posteriormente por un factor de cobertura para obtener el intervalo de credibilidad. La industria farmacéutica generalmente informa una estimado puntual (un “valor de informe”) sin su incertidumbre correspondiente (es decir, un intervalo que incluya el valor cuantitativo verdadero del mensurando específico con, por ejemplo, una probabilidad del 95%). En algunos casos, también se puede informar un intervalo de confianza tradicional del 95%. Como se mencionó anteriormente, los intervalos de confianza tradicionales se calculan usando procedimientos estadísticos, lo que asegura que, mediante el uso repetido en varias mediciones, el 95% de dichos intervalos cubrirá (o incluirá) los respectivos valores cuantitativos verdaderos del mensurando. Desafortunadamente, para una medición en particular, un intervalo de confianza informado no debe malinterpretarse como un intervalo que incluye el valor cuantitativo verdadero del mensurando específico con una probabilidad del 95%. Por otra parte, un intervalo de credibilidad bayesiano sí tiene esta interpretación y, por ende, se recalca su uso como parámetro para la incertidumbre en la medición.

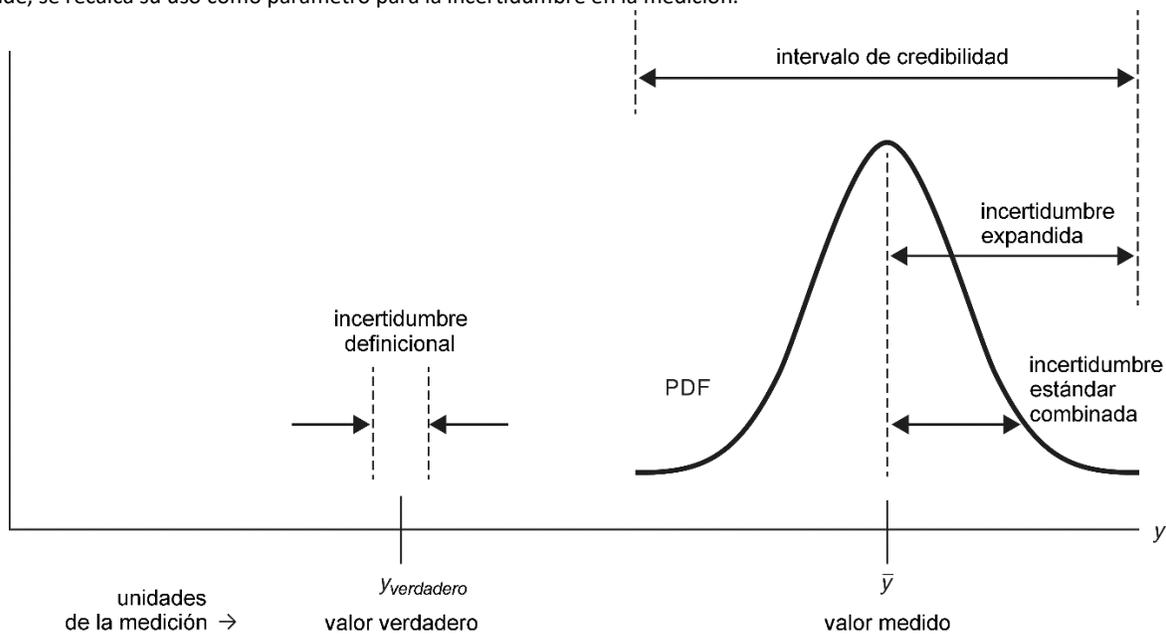


Figura 5. Se ilustran la incertidumbre definicional, incertidumbre estándar combinada, incertidumbre expandida y el intervalo de credibilidad.

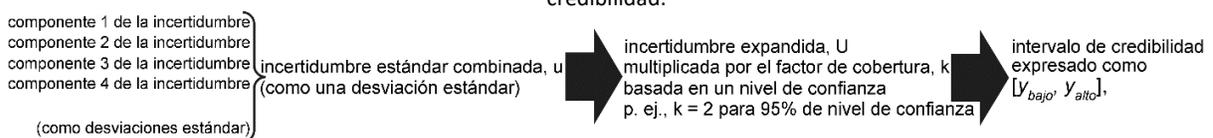


Figura 6. Se muestra la relación entre la incertidumbre, incertidumbre estándar combinada, incertidumbre expandida y el intervalo de credibilidad.

Error sistemático e incertidumbre

En la [Figura 2](#), [Figura 3](#) y [Figura 4](#), los errores sistemáticos mostrados son mayores en relación con los niveles de incertidumbre. Esto se hizo para ilustrar los conceptos. En la práctica, se tratan los errores sistemáticos conocidos eliminándolos primero durante el desarrollo del procedimiento. Si esto no es posible, se debe incluir una corrección en el procedimiento. La incertidumbre de dicha corrección es un componente de la

incertidumbre y se incluye en la incertidumbre estándar combinada. Por ejemplo, usando el método presentado en el ejemplo A4 de la guía Eurachem, *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*, un estudio de recuperación que consta de 25 experimentos de 100 mg/mL revela una media de 90 mg/mL o un error sistemático de -10 mg/mL. La desviación estándar de las recuperaciones de los 25 experimentos es 4 mg/mL. El factor de corrección calculado es $(100 \text{ mg/mL})/(90 \text{ mg/mL}) = 1,11$. El error estándar de la recuperación media es $(4 \text{ mg/mL})/\sqrt{25} = 0,8 \text{ mg/mL}$. Por ende, se toma 0,8 mg/mL como la incertidumbre estándar aproximada para el factor de corrección. Este valor se combina con todos los otros componentes de incertidumbre para obtener la incertidumbre estándar combinada.

Si la eliminación o corrección del error sistemático no es posible, entonces el error sistemático se convierte en parte del procedimiento analítico y el error sistemático estimado asociado con este procedimiento debe establecerse cuando se notifique el valor de informe. Este es un método empírico o definido operacionalmente. Este es el enfoque menos favorable.

Resumen de las figuras

El tratamiento metrológico de los datos para evaluar la incertidumbre en la medición introduce algunos conceptos nuevos a la industria farmacéutica, pero también incluye algunos conceptos conocidos. La característica de que el valor verdadero no puede conocerse explica la importancia de tomar precauciones para evitar cometer errores y definir claramente el mensurando. Está entendido el rol del error sistemático y el error aleatorio en la incertidumbre en la medición. Reportar el valor de informe y su incertidumbre en la medición como un intervalo de credibilidad basado en una función de densidad de probabilidad posterior, sustenta las decisiones tomadas usando dicho resultado de medición.

CÓMO INFORMAR LA INCERTIDUMBRE EN LA MEDICIÓN

El resultado de una medición, para ser completo, consta de dos partes, el valor de informe y la incertidumbre en la medición. Informar únicamente el valor de informe puede ser engañoso e implicar que no existe un intervalo, probabilidad, dispersión ni incertidumbre. Cuando el valor de informe se usa como punto de comparación con una especificación, por ejemplo, el usuario final no tiene idea del intervalo en el cual se pueda encontrar el valor verdadero, obstaculizando así su decisión respecto al cumplimiento. Los usuarios no saben si el intervalo se superpone con la especificación y, de ser así, en qué medida. Para evitar confusiones, el valor de informe debe reportarse junto con su respectiva incertidumbre. La guía Eurachem *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement* ofrece orientación acerca de cómo se debe informar la incertidumbre en la medición en varias situaciones.

El formato para informar la incertidumbre en la medición varía. Este puede ser estipulado por los organismos reglamentarios, puede ser definido mediante un acuerdo entre el laboratorio y su cliente, o puede definirse mediante la política empresarial. En todos los casos, la información sobre cómo se ha evaluado la incertidumbre y cómo se ha usado la información deben estar fácilmente disponibles. A menos que se especifique algo diferente, el valor de informe debe informarse junto con su incertidumbre, expresada como la incertidumbre expandida U y calculada usando un factor de cobertura, k , de 2. El uso de un factor de cobertura y una incertidumbre expandida provee un intervalo de credibilidad bayesiano aproximado (valor de informe $\pm U$), que es el intervalo dentro del cual se halla el valor cuantitativo verdadero del mensurando específico con una probabilidad aproximada del 95%. Según se mencionó anteriormente, este procedimiento simple hace suposiciones, tal como que existe normalidad en una muestra de gran tamaño, y todas esas suposiciones deben justificarse.

CÓMO SE EVALÚA LA INCERTIDUMBRE

El proceso para evaluar la incertidumbre en la medición se describe en detalle en varias referencias.¹⁵ Estas describen cómo usar los datos existentes, como aquellos obtenidos de calificaciones del procedimiento analítico; de la verificación continua; o de experimentos diseñados específicamente para evaluar un componente de incertidumbre. Este artículo de *Estímulo* provee un resumen breve del proceso de evaluación. Se evalúa la incertidumbre siguiendo los pasos en la [Figura 7](#).

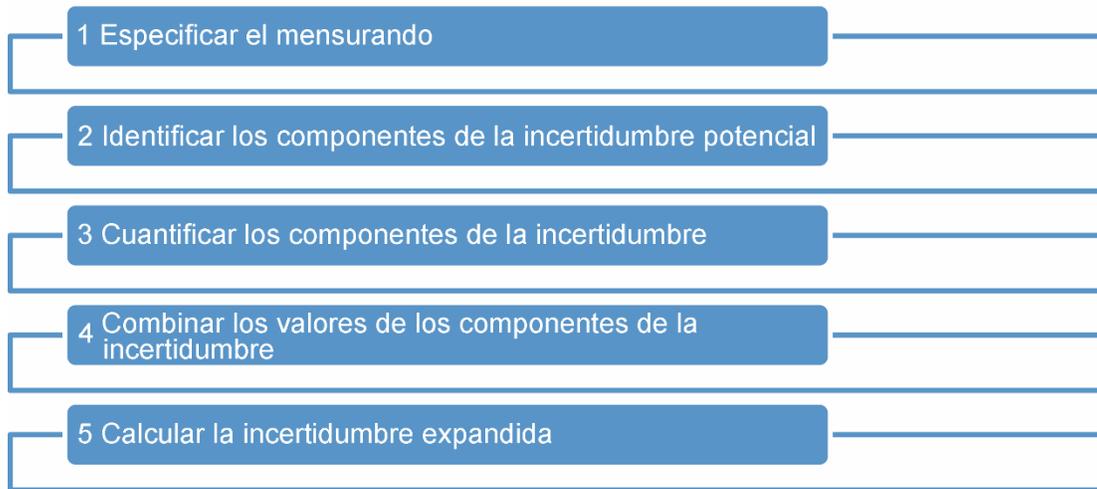


Figura 7. Se listan los pasos básicos para evaluar la incertidumbre en la medición.

Los datos usados para calcular la incertidumbre pueden provenir de diferentes fuentes como los datos de control de calidad, estudios colaborativos, el uso de principios formales de propagación de la incertidumbre, verificación continua y estudios de desarrollo y calificación de procedimientos internos o interlaboratorios.

Independientemente de la fuente de los datos usados, los pasos a seguir son los mismos.

Algunas suposiciones se han hecho para este método, tales como la normalidad en los errores de los componentes. Estas suposiciones se explican en la GUM.

Paso 1. Especificar el mensurando

Es importante ser lo más detallado, específico, inequívoco y exhaustivo posible, así como diligente para evitar cometer errores al momento de especificar el mensurando. El mensurando es la cantidad que se desea medir (VIM3 2.3). El mensurando es más que solamente el analito y puede incluir los siguientes componentes:

- El analito que es la entidad que se está determinado o midiendo. Por ejemplo, el mensurando puede ser la concentración de plomo en el agua potable, en cuyo caso el analito es el plomo.
- El valor cuantitativo (propiedad) que se está midiendo, tal como la cantidad de sustancia, fracción de masa o concentración. Es preferible expresar esto usando unidades con trazabilidad al Sistema Internacional de Unidades (SI, por sus siglas en inglés) para evitar confusiones. El uso de la notación “porcentaje” es común; sin embargo, es imprecisa y debe evitarse. El porcentaje es una denominación especial para una parte en cien. En las mediciones, se tiene que especificar explícitamente el significado de “parte”. La pureza del analito, X , en un material es mejor informarlo como una fracción de masa explícita, por ejemplo, como $w(X) = 990 \text{ mg/g}$ en lugar de 99%. Esto indica explícitamente que 1 g del material contiene 990 mg de la entidad X .
- La matriz de la muestra. Esta incluye todo lo presente en el artículo de prueba o solución de prueba que se está midiendo, tal como excipientes, impurezas esperadas, reactivos agregados a la solución de prueba, etc.
- Se debe definir si el valor de informe se referirá a la muestra de laboratorio o a la unidad de decisión a partir de la cual se tomó la muestra, por ejemplo, un lote del fármaco. Este es con frecuencia el artículo sobre el cual se tomará una decisión.
- El procedimiento analítico usado, si el resultado obtenido depende del procedimiento usado. Esto también se conoce como un procedimiento empírico o un procedimiento definido operacionalmente.
- Se debe incluir la identificación de todos los parámetros o condiciones importantes que podrían impactar los valores. Por ejemplo, la determinación de agua mediante pérdida por secado debería especificar la temperatura de secado si se obtienen resultados diferentes usando temperaturas diferentes.

Paso 2. Identificar Potenciales Componentes de la Incertidumbre y Fuentes de Datos

Los componentes potenciales de la incertidumbre se identifican usando diversas herramientas. El mensurando puede dar indicios de posibles fuentes. Se puede revisar el procedimiento analítico. Se puede usar el criterio profesional, en especial para métodos complejos tales como procedimientos para determinar impurezas o ensayos inmunológicos. Un diagrama de espina de pescado (de causa-efecto o de Ishikawa) es una buena manera de documentar las fuentes. La ecuación para calcular el valor de informe es una buena fuente de información acerca de posibles componentes de la incertidumbre.

Las fuentes potenciales de incertidumbre y sus componentes estimados pueden documentarse en una lista o tabla.

Paso 3. Cuantificar los Componentes de la Incertidumbre

Se debe evaluar el tamaño de cada componente potencial de la incertidumbre. No es necesario evaluarlos individualmente. Los componentes se pueden evaluar en grupo ya que un conjunto de datos puede incluir el impacto de varios componentes de la incertidumbre. Por ejemplo, un estudio de repetibilidad incluye componentes como la preparación de muestra así como la aptitud del sistema. Las incertidumbres se expresan como desviaciones estándar de manera que puedan combinarse al momento de calcular la incertidumbre estándar combinada.

Una evaluación o diseño experimental bien planeados permiten que se evalúe la incertidumbre usando pocos experimentos, reduciendo así el trabajo de laboratorio requerido. Es esencial identificar las unidades experimentales y reconocer la “estructura del diseño” (las relaciones entre las unidades experimentales) en el diseño y análisis de los experimentos. Esto asegurará resultados significativos y datos útiles.

Con frecuencia, la evaluación puede realizarse usando datos existentes. El artículo, *The estimation and use of measurement uncertainty for a drug substance test procedure validated according to USP 1225*¹⁶ presenta un ejemplo de cómo obtener un estimado de la incertidumbre, a partir de un procedimiento de calificación que sigue las guías del capítulo *Validación de Procedimientos Farmacopeicos (1225)*¹⁷ de la USP.

Paso 4. Combinar los Valores de los Componentes de la Incertidumbre

Los componentes individuales de la incertidumbre se combinan según se muestra a continuación. Al momento de llevar esto a cabo, se debe evitar hacer un “conteo doble” que implica incluir el valor de un componente de la incertidumbre más de una vez. Esto puede suceder fácilmente cuando se usan conjuntos de datos que cubren muchos componentes de la incertidumbre.

La incertidumbre en la medición puede expresarse de diversas maneras. Sin embargo, para combinar los valores de los diferentes componentes de la incertidumbre, la incertidumbre debe expresarse de la misma manera. El VIM3 indica que la incertidumbre debe expresarse como incertidumbres estándar en la medición. Las definiciones del VIM3 son:

- La incertidumbre estándar en la medición es una medida de la incertidumbre expresada como desviación estándar (VIM 2.30)
- La medición de la incertidumbre estándar combinada es la medición de la incertidumbre estándar que se obtiene usando las incertidumbres estándar individuales asociadas con las magnitudes de entrada en un modelo de medición (VIM 2.31)

Existen varios procedimientos para combinar las incertidumbres estándar basadas basándose en el modelo de medición. Estos procedimientos se describen detalladamente en la guía Eurachem Guide *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*.

Para ilustrar estos conceptos, se examinará el siguiente ejemplo para un caso simple donde el valor de informe se calcula usando solo sumas o diferencias (denominada *Regla 1* en la guía Eurachem Guide *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*). También se asume que estos componentes son independientes. Existen tres componentes de la incertidumbre significativos para el mensurando expresados como desviaciones estándar.

Componente 1 de la incertidumbre: $u_1 = 1,2$ mg/mL

Componente 2 de la incertidumbre: $u_2 = 4,3$ mg/mL

Componente 3 de la incertidumbre: $u_3 = 3,1$ mg/mL

La incertidumbre estándar combinada, $u_c(y)$, se calcula combinando las desviaciones estándar como sus varianzas.

$$u_c(y)^2 = u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 = 1,2^2 + 4,3^2 + 3,1^2 = 29,54 \text{ mg/mL } u_c(y) = 5,44 \text{ mg/mL}$$

Paso 5. Calcular la Incertidumbre Expandida

Finalmente, la incertidumbre expandida se calcula usando un factor de cobertura apropiado. La Incertidumbre expandida, $U = ku$, y el mejor estimado del mensurando, y , proveen un intervalo de credibilidad $y \pm U$ o $[y - U, y + U]$ que contiene el valor verdadero de un mensurando con una probabilidad establecida, basándose en la información disponible. Según se trató anteriormente, si se justifican las suposiciones de una muestra grande normal simple, entonces esta probabilidad con frecuencia se toma como 0,95 (95%). Las definiciones del VIM3 son:

- u —incertidumbre expandida en la medición es el producto de una incertidumbre estándar combinada en la medición y un factor mayor que 1 (VIM 2.35). El símbolo para la incertidumbre estándar combinada en la medición es u_c y el símbolo para la incertidumbre expandida es la letra mayúscula U .
- k —factor de cobertura es el número mayor que 1 por el que se multiplica una incertidumbre estándar combinada en la medición para obtener una incertidumbre expandida en la medición (VIM 2.38).

Para el ejemplo anterior, la incertidumbre expandida correspondiente a un intervalo de credibilidad aproximado del 95% usando un factor de cobertura, k , de 2 es

$$U = k \times u_c = 2 \times 5,44 \text{ mg/mL} = 10,88 \text{ mg/mL redondeado a } 11 \text{ mg/mL}$$

El factor de cobertura depende de la forma de la función de densidad de probabilidad posterior del valor cuantitativo verdadero del mensurando que caracteriza su incertidumbre. Si se asume que la función de densidad de probabilidad es gaussiana (normal), usando $k = 1,96$, provee una cobertura del 95%. Las guías de incertidumbre en la medición redondean k a 2 ya que la diferencia entre 1,96 y 2 para la incertidumbre expandida es solo 2%.

SIGNIFICANCIA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Para los procedimientos analíticos en la industria farmacéutica, muchos de los requisitos y de los datos usados para evaluar la incertidumbre en la medición posiblemente ya existen.

- Los estudios de exactitud proveen información acerca de la magnitud del error sistemático. Con frecuencia, se llevan a cabo múltiples experimentos cuando se estudia la exactitud, lo que provee datos que pueden usarse para evaluar la incertidumbre del error sistemático.
- Los estudios de repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad proveen datos acerca de la precisión—el componente de error aleatorio de la incertidumbre.
- Una clara definición del mensurando reducirá la incertidumbre definicional.
- La industria farmacéutica se enfoca en eliminar el riesgo de errores y en reducir la incertidumbre definicional ocasionada por el desconocimiento del valor verdadero.
- Para comprender la función de densidad de probabilidad posterior del valor cuantitativo del mensurando, se pueden usar conceptos y metodología bayesianos. Esto proveerá la probabilidad requerida para tomar decisiones informadas basadas en riesgos.

Una ventaja intrínseca de evaluar la incertidumbre es que se requiere disciplina en lo relacionado con el procedimiento analítico. Esta disciplina se logra con un proceso previamente acordado y establecido, que se encuentre bien respaldado por guías y reglamentos. También se logra con un vocabulario que permita una comunicación clara y eficiente en la industria. Esto es especialmente valioso cuando se trata de comunicaciones, requisitos, cuestiones y asuntos reglamentarios.

EJEMPLO

Detalles del ejemplo

Este ejemplo sigue los pasos mencionados anteriormente. Se puede encontrar información adicional en la guía Eurachem Guide *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement* y en Valid Analytical Measurement (VAM) Project 3.2.1.¹⁸

Este ejemplo es para un procedimiento analítico HPLC tomado de la USP. La USP usa unidades porcentuales, de manera que estas deben citarse y luego convertirse a unidades del Sistema Internacional de Unidades (SI)

- Monografía USP: [Liotironina Sódica](#), USP 40–NF 35, un fármaco
- Procedimiento analítico: Valoración
- Criterios de aceptación: Contiene no menos de 95,0% y no más de 101,0% de Liotironina Sódica, calculada con respecto a la sustancia seca.
 - En unidades SI, los criterios de aceptación son no menos de 950 mg/g y no más de 1010 mg/g.
- Levotiroxina no más de 5%, lo que es 50 mg/g

Ya que se trata de un procedimiento farmacopeico, este ya ha sido calificado. Sin embargo, el laboratorio necesita verificar que puede realizar el método de manera adecuada en sus instalaciones. La verificación necesita confirmar las características de desempeño, la precisión y exactitud.

La etapa de secado es un componente de incertidumbre, pero no se incluirá en este ejemplo para mantener la simplicidad.

Paso 1. Especificar el mensurando

El mensurando se describe detalladamente. Mucha de esta información puede obtenerse de la monografía USP.

1. El analito es Liotironina Sódica.
2. El valor de informe se refiere a la partida del fármaco.
3. La unidad es mg/g.
4. La matriz es la solución de fase móvil. Otras posibles entidades son Levotiroxina a no más de 50 mg/g.
5. Ya que se trata de un fármaco, obtenido como polvo del proveedor, el impacto debido al muestreo se considera inapreciable. El polvo es homogéneo, según lo indica el proveedor.

Paso 2. Identificar Potenciales Componentes de la Incertidumbre

Esta etapa supone la enumeración de las fuentes de incertidumbre pertinentes. Existen diversas maneras de llevar esto a cabo. Se puede usar una o varias. Se muestran algunas a continuación.

ECUACIÓN PARA LA MEDICIÓN

La ecuación para calcular el valor de informe se usa para identificar posibles fuentes de incertidumbre. La monografía USP provee la siguiente ecuación para la medición:

El porcentaje de liotironina sódica en la porción de Liotironina Sódica tomada es $100(672,96/650,97)(C_s/C_u) \times (r_u/r_s)$

Usando convenciones científicas estándar, esto puede escribirse de la siguiente manera:

$$W = \frac{M_{LioNa}}{M_{Lio}} \cdot \frac{C_s}{C_u} \cdot \frac{r_u}{r_s}$$

donde

- 672,96 es el peso molecular de liotironina sódica (M_{LioNa})
- 650,97 es el peso molecular de liotironina (M_{Lio})
- C_s es la concentración de ER Liotironina USP en la *Solución estándar* ($\mu\text{g/mL}$)
- C_u es la concentración de Liotironina Sódica en la *Solución muestra* ($\mu\text{g/mL}$)
- r_u es la respuesta del pico de liotironina de la *Solución muestra*
- r_s es la respuesta del pico de liotironina de la *Solución estándar*

La recuperación es un componente de la incertidumbre que no se muestra de manera explícita en la ecuación anterior. Para identificar este componente de la incertidumbre, se puede agregar a la ecuación un factor que representa la recuperación y que tiene un valor promedio de 1. Entonces, la ecuación se convierte en:

$$W = \frac{M_{LioNa}}{M_{Lio}} \cdot \frac{C_s}{C_u} \cdot \frac{r_u}{r_s} \cdot F_{REC}$$

donde F_{REC} representa la recuperación.

DIAGRAMA DE CAUSA-EFECTO

El diagrama de causa-efecto es una manera conveniente de enumerar los componentes de la incertidumbre. De igual manera ayuda a prevenir el conteo doble de las fuentes de la incertidumbre. Para este diagrama de causa-efecto, mostrado en la [Figura 8](#), cada división principal de la espina de pescado fue tomada de la ecuación.

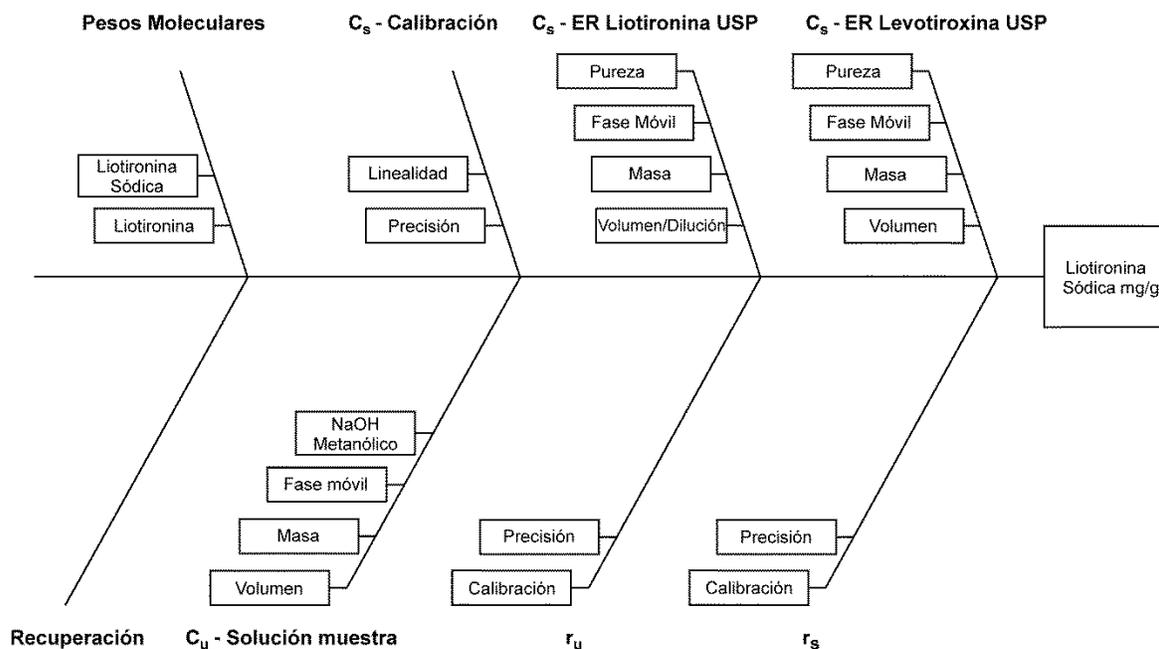


Figura 8. El diagrama de causa-efecto según se obtiene de la ecuación.

DIAGRAMA DE CAUSA-EFECTO INCLUYENDO LA PRECISIÓN

El diagrama de causa-efecto desarrollado usando los elementos en la ecuación puede mejorarse para incluir componentes de la incertidumbre que se cuestionan en la calificación de un procedimiento. Se añade una división para la precisión; la [Figura 9](#) muestra el diagrama actualizado. Los componentes de la incertidumbre, tales como los pesos moleculares y la pureza del estándar de referencia USP, no se incluyen en la precisión ya que estos no cambian. De la misma forma que se agregó un factor para la recuperación a la ecuación para la medición, se agrega un factor para el efecto de la precisión intermedia.

$$W = \frac{M_{LiONa}}{M_{Lio}} \cdot \frac{C_s}{C_u} \cdot \frac{r_u}{r_s} \cdot F_{REC} \cdot F_{IP}$$

donde F_{IP} representa el efecto de la precisión intermedia.

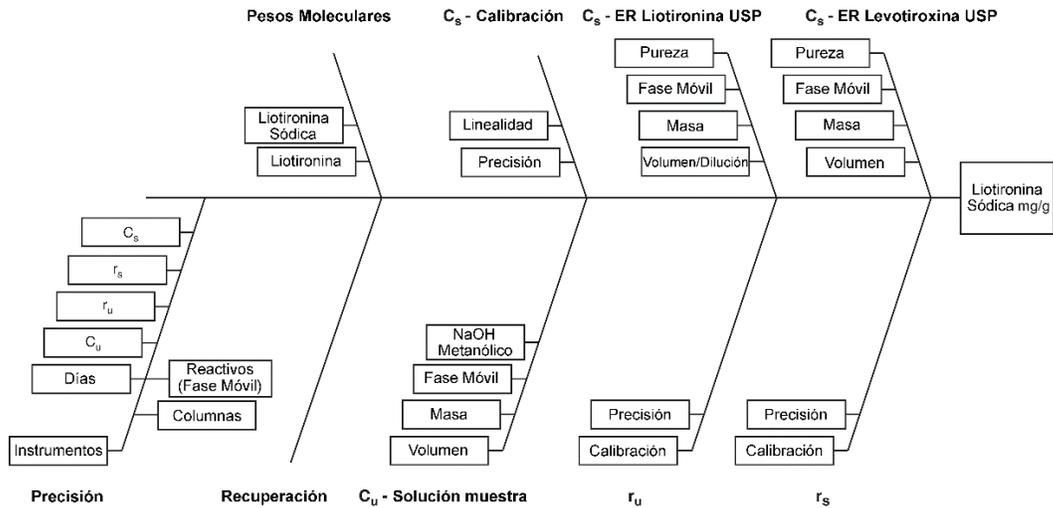


Figura 9. Se agrega una división para la precisión al diagrama de causa-efecto.

Algunos componentes ahora se presentan en dos divisiones del diagrama. Este conteo doble se reconciliará en el diseño experimental.

SERIE DE OPERACIONES EN EL PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

Otra herramienta para enumerar los componentes potenciales de la incertidumbre es considerar el procedimiento analítico como una secuencia de operaciones unitarias. Cada operación contribuye a la incertidumbre. El diagrama en la [Figura 10](#) se presenta solo con fines informativos y no se usa en este estimado de la incertidumbre.

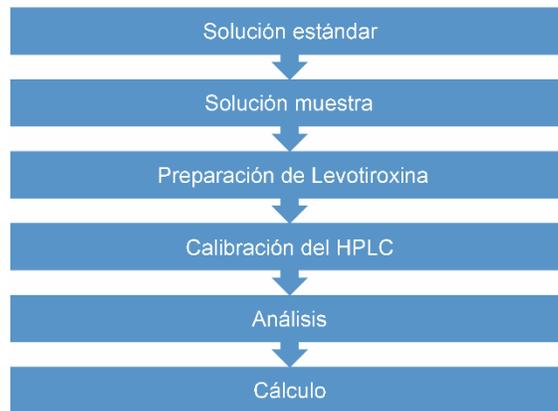


Figura 10. El diagrama de operaciones unitarias para la valoración también puede usarse para ayudar en la identificación de componentes de la incertidumbre.

Paso 3. Cuantificar los Componentes de la Incertidumbre

DESEMPEÑO GENERAL DEL MÉTODO—PRECISIÓN Y SESGO

Este ejemplo emplea el enfoque que usa los datos de la calificación para estimar la incertidumbre. Este enfoque se describe en la guía Eurachem Guide para estimar la incertidumbre.

Los experimentos de calificación, tales como los estudios de precisión o sesgo, a menudo evalúan la mayoría de los componentes de la incertidumbre. El diagrama de causa-efecto puede incluir datos de estudios de calificación de procedimientos analíticos, tales como precisión y sesgo. Se deben considerar otros componentes de la incertidumbre que no se han tenido en cuenta en el estudio de calificación. Un ejemplo es el impacto de la operación a largo plazo del método.

Para calificar el procedimiento analítico, se realizan experimentos para demostrar la recuperación (exactitud, sesgo, error sistemático) y precisión (precisión intermedia). El analito es Liotironina Sódica, a no menos de 950 mg/g y no más de 1010 mg/g, lo que significa que los experimentos no necesitan cubrir un intervalo amplio de concentración. Adicionalmente, el estimado de la incertidumbre puede restringirse a un intervalo pequeño de concentración del analito.

PRECISIÓN INTERMEDIA

El diseño real del estudio de precisión intermedia no se presenta en este artículo ya que los diseños experimentales se han discutido extensamente en la literatura científica. La precisión intermedia, expresada como desviación estándar, se determinó como 5,0 mg/g.

RECUPERACIÓN

La información obtenida por el laboratorio acerca de la capacidad de recuperación del método por parte del proveedor del fármaco que usa el método USP. Ellos habían realizado estudios exhaustivos sobre la recuperación. La recuperación no fue significativamente diferente de 1, según se confirmó usando la prueba *t*. La recuperación fue $F_{REC} = 999$ mg/g con una desviación estándar de 5,0 mg/g en 10 mediciones repetidas. La incertidumbre estándar de este resultado se calcula como la desviación estándar de la media $u(F_{REC}) = (5,0 \text{ mg/g})/\sqrt{10} = 1,58$ mg/g. Con tan solo 10 mediciones repetidas, este error estándar también trae consigo un componente de incertidumbre. En este caso se ignorará esa estimación de incertidumbre, pero puede incorporarse apropiadamente usando métodos estadísticos más complejos.

OTROS

El diagrama de causa-efecto puede usarse para identificar otras fuentes de incertidumbre, que no se incluyen en los estudios de precisión y recuperación, mediante la codificación de aquellos abarcados en los estudios. Los componentes de la incertidumbre incluidos en el estudio de precisión intermedia se codifican (1). Aquellos abarcados en el estudio de recuperación se codifican (2). Los componentes no incluidos en el estudio se codifican (3). La [Figura 11](#) incluye la codificación en el diagrama de causa-efecto.

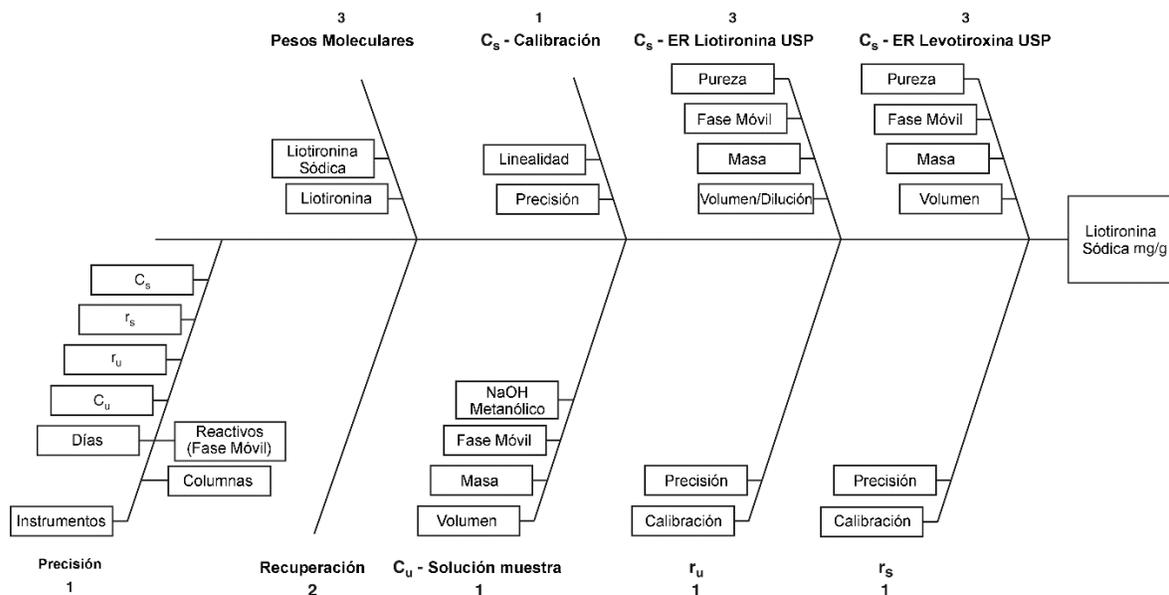


Figura 11. Se agregan los códigos al diagrama de causa-efecto para identificar los componentes de la incertidumbre incluidos en el (1) estudio de precisión, (2) estudio de recuperación y (3) otros componentes que no se incluyen en los estudios.

ESTUDIO DE PRECISIÓN (CODIFICADO COMO 1)

El estudio de precisión intermedia incluye tres experimentos. Cada corrida se llevó a cabo usando un instrumento diferente, en días diferentes, usando la misma columna y preparaciones de la fase móvil recientemente preparadas. Ya que en cada corrida se variaron las condiciones, no es posible determinar la incertidumbre de cada condición. Esto no tiene significancia siempre que la precisión intermedia sea aceptable.

Si la precisión intermedia no es aceptable, se tienen que realizar estudios adicionales.

Los componentes de la incertidumbre que no varían en estas corridas se identifican e incluyen en la categoría “otros”.

ESTUDIO DE RECUPERACIÓN (CODIFICADO COMO 2)

Ya que se trata de un fármaco, el mensurando es sencillo. Se incluyen algunos otros elementos de la incertidumbre. La pureza del Estándar de Referencia USP no varía y se incluye en la categoría “otros” de manera que cuando se use un nuevo lote del Estándar de Referencia USP, se tendrá en consideración la pureza.

De igual manera, se debe tener en cuenta la incertidumbre del valor de referencia. La USP no provee información acerca de la incertidumbre en sus certificados. Según se indica en [Advertencias Generales de la USP, 3.10 Aplicabilidad de las Normas](#), el Estándar de Referencia USP es apto para su uso; por lo tanto, USP no reporta la incertidumbre. Con base en esto, el laboratorio asume que la incertidumbre del valor de referencia no tiene significancia.

OTROS (CODIFICADO COMO 3)

En pocas ocasiones es posible incluir todos los componentes de la incertidumbre en el estimado inicial de la incertidumbre. Los componentes que no se incluyen se categorizan como otros. Se pueden planificar estrategias de control para estos componentes usando un enfoque de ciclo de vida para los procedimientos analíticos. Como ejemplo, el desempeño a largo plazo del procedimiento analítico puede ser monitoreado usando un estándar de control.

En este ejemplo, los componentes de la incertidumbre que no fueron cuestionados incluyen:

- Pesos moleculares. Debido al rigor con el cual se determinan, se asume que estos no sufrirán cambios significativos y que su incertidumbre es insignificante. No se requieren estudios adicionales. Puede que este no sea el caso para sustancias de gran peso molecular.
- Calibración. Debido al costo y la disponibilidad de solo un lote de Estándar de Referencia USP, se usaron las mismas soluciones de calibración para todas las corridas en el estudio de precisión. Se espera que la diferencia entre las soluciones de calibración no sea significativa debido a la simplicidad de su preparación. Durante un estudio de largo plazo, se prepararán y usarán diferentes soluciones de calibración; por lo tanto, se incluirá el impacto de las soluciones de calibración.
- Pureza de los Estándares de Referencia USP. El laboratorio cuenta con procedimientos para evaluar nuevos estándares de referencia antes de su uso. Estos procedimientos determinarán si la pureza es un componente significativo de la incertidumbre.
- Columnas para HPLC. A partir de experiencias anteriores con columnas y métodos similares, se espera que las columnas no contribuyan considerablemente a la incertidumbre. La compañía que produce el fármaco también realiza el procedimiento analítico. Ellos han indicado que no observan grandes diferencias en el desempeño de diferentes columnas. El laboratorio tiene un procedimiento para calificar las columnas antes de ponerlas en uso regular. Si las columnas contribuyen considerablemente a la incertidumbre, el procedimiento lo detectará y se podrán adoptar medidas.
- Efectos a largo plazo. Cuando se realiza un procedimiento analítico durante un periodo largo, como un año, puede existir incertidumbre debida a la variación en las condiciones estacionales, procedimientos de laboratorio y otras variables similares. Para hacer seguimiento de esto, el laboratorio implementa una estrategia de control. Crea, califica y usa una muestra de control interna. Esta se incluye en cada corrida, se analiza como si fuera una muestra y se controlan los resultados en un gráfico de control. La desviación estándar que se calcula de los datos del gráfico de control incluye este componente a largo plazo. Si no es aceptable, se pueden realizar más estudios para comprender mejor el impacto a largo plazo.
- Incertidumbre causada por el uso de tamaños de muestra pequeños en los experimentos. Las desviaciones estándar y los errores estándar estimados contienen una incertidumbre causada por el uso de tamaños pequeños de muestra. Estos se pueden incorporar apropiadamente usando métodos estadísticos más avanzados, pero para este ejemplo se asume que estas mediciones de la variación fueron estimadas con exactitud.

VALORES DE INCERTIDUMBRE

Las contribuciones a la incertidumbre se ilustran en un gráfico de barras en la [Figura 12](#). El estudio de precisión intermedia es el mayor contribuyente a la incertidumbre en la medición.

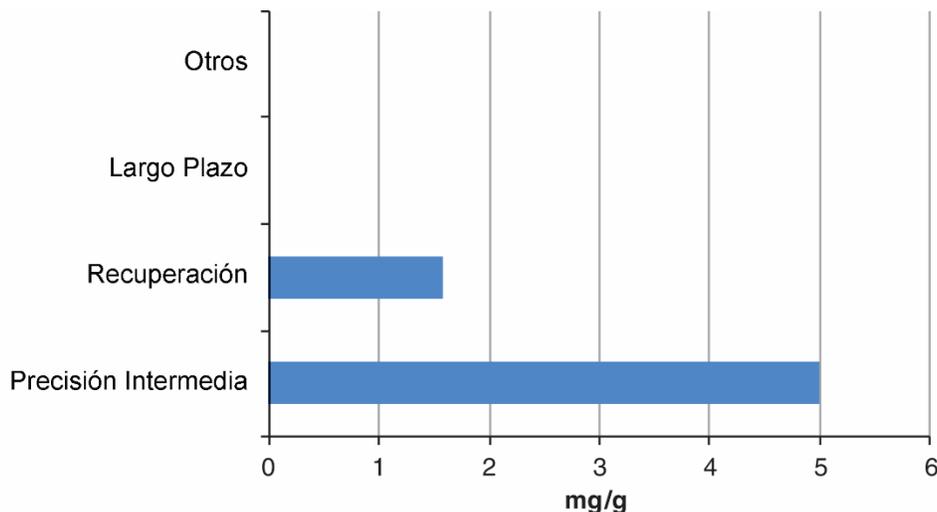


Figura 12. Se usa un gráfico de barras para documentar las incertidumbres en la valoración de *Liotironina Sódica*. A los componentes "Otros" y "Largo Plazo" se les asignan incertidumbres de cero ya que no fueron estudiados.

Paso 4. Combinar los Valores de los Componentes de la Incertidumbre

La incertidumbre combinada se provee combinando los valores. Ya que es un fármaco relativamente puro, la incertidumbre se calcula para 1 g de fármaco en polvo y para calcular la incertidumbre combinada se usan las incertidumbres estándar para 1 g de fármaco.

$$u_c = \sqrt{(u_R)^2 + (u_P)^2} = \sqrt{(1,6)^2 + (5,0)^2} = 5,2 \text{ mg/g de Liotironina Sódica}$$

La incertidumbre de la recuperación tiene poco impacto en la incertidumbre combinada.

Paso 5. Calcular la Incertidumbre Expandida

La incertidumbre expandida se calcula multiplicando la incertidumbre estándar combinada por un factor de cobertura de 2 para obtener:

$$U = 5,2 \text{ mg/g} \times 2 = 10 \text{ mg/g de Liotironina Sódica}$$

Conclusión del ejemplo

Este ejemplo muestra que los estudios de calificación que se realizan comúnmente en la industria farmacéutica proveen mucha de la información requerida para estimar la incertidumbre en la medición. Existen muchos ejemplos en la literatura, como el artículo *The estimation and use of measurement uncertainty for a drug substance test procedure validated according to USP chapter <1225>*.

Las guías sobre como estimar la incertidumbre proveen más detalles acerca de otros escenarios y otras técnicas analíticas. Este ejemplo presenta las etapas básicas e ilustra cómo la incertidumbre puede evaluarse fácilmente.

La identificación de los componentes de la incertidumbre que no se han evaluado (categorizados como “otros” en este ejemplo) y el desarrollo de un plan para evaluarlos encaja perfectamente en la etapa 3,¹⁹ verificación continua del ciclo de vida del procedimiento analítico.

CONCLUSIÓN

Es importante informar los resultados de las mediciones con conocimiento e información suficientes para respaldar las decisiones que se toman con base en ellos. La disponibilidad de la incertidumbre expandida que acompaña a un valor de informe hace posible determinar la probabilidad de errores en las decisiones que se basan en ese valor de informe. La comprensión del enfoque metrológico al evaluar la incertidumbre en la medición permitirá y respaldará el análisis de riesgo mediante el control apropiado de los procedimientos analíticos y la toma informada de decisiones.

La evaluación del enfoque metrológico muestra que la industria farmacéutica cuenta ya con muchos de los datos y el entendimiento necesarios. El replanteamiento de los datos para incluir todos los componentes de la incertidumbre mejora la calidad de los valores de informe.

APÉNDICE

La [Tabla A-1](#) lista los términos metrológicos usados en este artículo de *Estímulo* y provee los términos correspondientes usados en la industria farmacéutica junto con comentarios provistos para clarificar o explicar los términos. Los términos farmacéuticos no son exhaustivos, pero se proveen para ilustrar los conceptos. Las definiciones metrológicas se toman de la VIM3, a menos que se especifique algo diferente. El número en la definición metrológica es el número asignado a la definición en la VIM3, en la cual se indica el término, seguido de la definición. También se incluyen las notas que son pertinentes para este artículo de *Estímulo*.

Tabla A-1. Se listan los términos metrológicos usados en este artículo de *Estímulo*.

Término metrológico	Términos usados comúnmente en la industria farmacéutica	Comentario	Definición metrológica
Metrología	La metrología es la ciencia de la medición. El mismo término se usa en la industria farmacéutica.	La industria farmacéutica usa el concepto de la buena ciencia de la que forma parte la metrología.	2.2 la ciencia de la medición y sus aplicaciones [NOTA 1—La metrología incluye todos los aspectos teóricos o prácticos de la medición, cualquiera que sea la incertidumbre en la medición y el campo de aplicación.]

Función de densidad de probabilidad (PDF) posterior	N/A	La función de densidad de probabilidad posterior, basada en los datos observados y conocimiento anterior disponible, es un concepto bayesiano alineado con los principios metrológicos de la incertidumbre en la medición.	Cada punto en la función de densidad de probabilidad posterior se puede considerar como la densidad de la probabilidad, o el grado de creencia, de que el valor verdadero del mensurando es el valor debajo de ese punto en la curva.
Valor verdadero	No existe un término comparable. En términos conocidos en la industria farmacéutica, la cantidad es la propiedad y el valor es el resultado.	El valor verdadero es un concepto idealizado que no puede conocerse con exactitud. El concepto de valor verdadero es fundamental para la discusión de la incertidumbre. El objetivo de una medición es determinar el valor verdadero. Si conociéramos el valor verdadero, no se requeriría de una medición. Si todas las mediciones fueran perfectas, no se requeriría de la incertidumbre en la medición. El propósito de una medición es aumentar el conocimiento acerca del mensurando.	2.11 valor cuantitativo alineado con la definición de cantidad en la GUM B.2.3 valor verdadero (de una cantidad), valor alineado con la definición de una cantidad particular dada [NOTA 1—Este es un valor que podría obtenerse mediante una medición perfecta.]
Valor medido	Valor de informe	El valor de informe es una estimación puntual del valor verdadero de la cantidad de mensurando.	2.10 el valor cuantitativo que representa el resultado de una medición
Error	No existe un término comparable con el significado metrológico. En la industria farmacéutica, el error se toma como la diferencia entre el valor de informe y el valor asignado, el cual es a menudo el valor de referencia de un material de referencia.	El error metrológico se usa como la diferencia entre el resultado y el valor verdadero. Ya que no se conoce el valor verdadero, no se puede conocer el error. Para afrontar este dilema, se usa el “error de medición” o error de indicación, y este es la diferencia entre el valor medido y el valor de referencia de un estándar de referencia.	2.16 (3.10) el valor cuantitativo medido menos el valor cuantitativo de referencia (también denominado error de medición o error) (VIM3§2.16 y §3.10)
Error de indicación	Error aleatorio Error sistemático (también conocido como sesgo) Exactitud	La indicación también se conoce como lectura. El error de indicación es la diferencia entre la lectura del estándar de referencia y el valor asignado al estándar de referencia. El error de indicación se relaciona con la parte de la incertidumbre que proviene del sistema de medición. Por ejemplo, para una balanza analítica, la incertidumbre obtenida a partir del certificado de calibración de la balanza es el error de indicación del peso leído en la balanza.	Obtenido de JCGM 106:2012; ² Evaluación de datos de medición—el rol de la incertidumbre en la medición de la evaluación de la conformidad: 3.3.18 error (de indicación) máximo permitido (MPE, por sus siglas en inglés) para un instrumento de medición, diferencia máxima, permitida por las especificaciones o regulaciones, entre la indicación (lectura) del instrumento y la cantidad que se está midiendo [NOTA 1— Cuando más de una diferencia máxima es especificada, se usa

			<p>el término “errores máximos permitidos”; por ejemplo, una diferencia negativa máxima y una diferencia positiva máxima especificadas.]</p> <p>[NOTA 2—El error de indicación puede escribirse como $E = R - R_0$, donde R es la indicación y R_0 denota la indicación de un instrumento de medición ideal midiendo el mismo mensurando Y. Durante el análisis y la verificación de un instrumento de medición, el error de indicación se evalúa típicamente midiendo un estándar de referencia calibrado.]</p>
Cantidad	Propiedad; p. ej. potencia, concentración	Se debe pensar en la cantidad como un vaso y el valor cuantitativo como el volumen de agua en el vaso en un momento en particular.	<p>1.1 propiedad cuantitativa de un fenómeno, cuerpo o sustancia donde la propiedad tiene una magnitud que se puede expresar como un número y una referencia [NOTA 1—Una referencia puede ser una unidad de medición, un procedimiento de medición, un material de referencia o una combinación de los mismos.]</p>
Valor cuantitativo	Resultado	El resultado de una medición es el valor asignado a esa propiedad. Por ejemplo, la propiedad es la potencia y el valor es el resultado medido en ##.# mg/mL donde ##.# es el valor de informe.	<p>1.19 número y referencia juntos expresan la magnitud de una cantidad</p> <p>EJEMPLO 1: Longitud de una varilla dada: 5,34 m o 534 cm</p> <p>EJEMPLO 4: Temperatura en grados centígrados de una muestra dada: -5°</p> <p>EJEMPLO 10: Cantidad arbitraria de la concentración de la sustancia lutropina en una muestra dada de plasma sanguíneo humano [Estándar Internacional 80/552 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) usado como calibrador]: 5,0 UI/L, donde “UI” indica “Unidad Internacional de la OMS”</p>
Incertidumbre definicional (intrínseca)	No existe un término comparable.	La incertidumbre definicional surge a partir de una definición incompleta del mensurando. Idealmente, se define el mensurando de tal manera para que la incertidumbre definicional sea relativamente pequeña en comparación con la incertidumbre estándar combinada. La incertidumbre definicional	<p>2.27 componente de incertidumbre en la medición que resulta de la cantidad limitada de detalles en la definición de un mensurando [NOTA 1—La incertidumbre definicional es la mínima incertidumbre en la medición</p>

		<p>es la más pequeña de las incertidumbres con la que se puede determinar un mensurando. Una medición que logre obtener esta incertidumbre se considera el mejor método practicable. La cantidad de detalle puesta en una definición nunca será absolutamente completa. Esto causa que el entendimiento de aquello que se está midiendo, hasta cierto punto, no sea claro. La falta de claridad crea incertidumbre. Un ejemplo es la medición de la dureza de un lote de tabletas . La definición del mensurando es la dureza del lote de tabletas . La dureza puede variar dependiendo de la ubicación del lote del cual se toma la muestra de laboratorio. Esta variabilidad adicional aumenta la incertidumbre debido a la variación dentro del lote. Ese aumento en la variación es la incertidumbre definicional. Para este ejemplo, si el mensurando se modifica para incluir la ubicación de la cual se toma la muestra de laboratorio, se reduce la incertidumbre intrínseca respecto a su ubicación. Otro ejemplo es el mensurando para una valoración de la potencia que lista todas las impurezas que se esperan estén presentes. La incertidumbre definicional puede ocurrir debido a la presencia de una impureza desconocida que afecta la precisión de la valoración. La precisión de la valoración no puede ser mejor que la precisión que se origina de la impureza desconocida, ya que el laboratorio no puede reducir el impacto de algo que desconoce.</p>	<p>que se puede obtener en la práctica, en cualquier medición de un mensurando dado.] [NOTA 2—Cualquier cambio en el detalle descriptivo lleva a otra incertidumbre definicional] [NOTA 3—En la GUM:1995, D.3.4, y en la International Electrotechnical Commission (IEC) 60359, el concepto de ‘incertidumbre definicional’ se denomina “incertidumbre intrínseca”.]</p>
Medición	Valoración, medición, estimación puntual	<p>Las mediciones son datos. Las mediciones son intrínsecamente variables (es decir, el mismo proceso de medición en el mismo mensurando resultará, inevitablemente, en un valor de medición diferente). Debido a esta variabilidad en nuestros datos, no se puede nunca saber con certeza el valor cuantitativo verdadero de un mensurando.</p>	<p>2.1 el proceso de obtener experimentalmente uno o más valores cuantitativos que puedan ser razonablemente atribuidos a una cantidad [NOTA 1—La medición no aplica a las propiedades nominales.] [NOTA 2—La medición implica la comparación de cantidades o el conteo de entidades] [NOTA 3—La medición presupone la descripción de una cantidad proporcional con el uso destinado del resultado de una medición, un procedimiento de medición y un sistema de medición calibrado que opera según el procedimiento de medición especificado, incluyendo las condiciones de medición.]</p>

<p>Mensurando</p>	<p>No existe un término comparable. El término analito puede usarse, pero analito no tiene el mismo significado que mensurando. La industria farmacéutica describe el analito que se está midiendo. Con frecuencia, los detalles de la muestra de laboratorio se describen en varios documentos y registros. Sin embargo, no existe un término comparable al requisito metrológico de una descripción concisa y completa de lo que se está midiendo.</p>	<p>La definición de mensurando debe ser adecuada para el propósito destinado. Una fuente de incertidumbre es la incapacidad de poder definir por completo el mensurando. Ver <i>Incertidumbre definicional</i>.</p>	<p>2.3 cantidad que se va a someter a medición [NOTA 1—La especificación de un mensurando requiere conocer el tipo de cantidad, la descripción del estado del fenómeno, el cuerpo o sustancia que lleva la cantidad, incluyendo cualquier componente relevante y las entidades químicas involucradas.] [NOTA 2—En la segunda edición de la VIM y en el IEC 60050-300:2001, se define el mensurando como la “cantidad particular que se va a someter a medición”.] [NOTA 3—La medición, incluyendo el sistema de medición y las condiciones en las cuales se realiza dicha medición, podría cambiar el fenómeno, cuerpo o sustancia de manera que la cantidad que se está midiendo puede diferir del mensurando, tal como fue definido. En este caso, es necesario realizar una corrección adecuada.] EJEMPLO 1: La diferencia de potencial entre las terminales de una batería puede disminuir cuando se usa un voltímetro con una conductancia interna significativa. Para llevar a cabo la medición. Se puede calcular la diferencia de potencial del circuito abierto a partir de las resistencias internas de la batería y del voltímetro. EJEMPLO 2: La longitud de una varilla de acero equilibrada a una temperatura ambiente de 23°, será diferente de la longitud a la temperatura especificada de 20°, lo que constituye el mensurando. En este caso, se requiere una corrección. [NOTA 4—En química, “analito”, o el nombre de una sustancia o compuesto, son términos que se usan en ocasiones para el ‘mensurando’. Este uso es erróneo ya que estos términos no se refieren a cantidades.]</p>
-------------------	--	---	---

<p>Incertidumbre en la medición</p>	<p>No existe un término comparable.</p>	<p>Debido a la variabilidad en los datos (mediciones) existe incertidumbre acerca de los valores cuantitativos verdaderos del mensurando. Se pueden usar conceptos bayesianos para traducir esta variabilidad en los datos a estimados de incertidumbre en la medición. Las guías metrologías proveen algunos procedimientos aproximados para realizar esta traducción. Aun así, se debe recalcar que la variabilidad en los datos y la incertidumbre de los valores verdaderos de las cantidades del mensurando no constituyen el mismo concepto.</p>	<p>2.26 un parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores cuantitativos atribuidos a un mensurando, a partir de la información usada [NOTA 1—La incertidumbre en la medición incluye componentes que surgen de efectos sistemáticos, tales como los componentes asociados con las correcciones y los valores cuantitativos asignados de los estándares de medición, al igual que de la incertidumbre definicional. En ocasiones no se corrigen los efectos sistemáticos estimados, sino, por el contrario, se incorporan componentes de la incertidumbre asociada en la medición.] [NOTA 2—El parámetro puede ser, por ejemplo, una desviación estándar llamada incertidumbre estándar en la medición (o un múltiplo de esta), o la mitad de la amplitud de un intervalo, que tenga una probabilidad de cobertura establecida.] [NOTA 3—La incertidumbre en la medición abarca, en general, muchos componentes. Algunos de estos pueden evaluarse mediante una evaluación de Tipo A de la incertidumbre en la medición, a partir de la distribución estadística de los valores cuantitativos de una serie de mediciones y puede caracterizarse mediante desviaciones estándar. Los demás componentes, que pueden evaluarse mediante una evaluación Tipo B de la incertidumbre en la medición, pueden también caracterizarse mediante desviaciones estándar, evaluadas a partir de las funciones de densidad basadas en la experiencia u otra información.] [NOTA 4—En general, para un set de información dado, se entiende que la incertidumbre en la medición se encuentra asociada con un valor cuantitativo establecido que se atribuye al mensurando. Una modificación de este valor</p>
-------------------------------------	---	--	--

			resulta en la modificación de la incertidumbre asociada.]
Intervalo de cobertura	No existe un término comparable Aunque la VIM3 y la GUM usan el término intervalo de cobertura, este artículo de <i>Estímulo</i> usa el término "intervalo de credibilidad".	La industria farmacéutica usa intervalo de confianza. El término "cobertura" trae consigo significados importantes que pueden pasarse por alto fácilmente. En el mundo frecuentista, los intervalos son aleatorios y se cuestiona con qué frecuencia (en muestreos repetidos y nuevos cálculos) el intervalo "cubre" la verdad. En el mundo bayesiano, "cobertura" es sinónimo de la probabilidad (según los datos) de que el valor verdadero se encuentre en el intervalo. En este último caso se usa el término "intervalo de credibilidad". Los intervalos de credibilidad no son intervalos aleatorios, sino que se fijan con base a los datos observados. Los intervalos de credibilidad no tienen necesariamente una cobertura nominal frecuentista. Estos son todos conceptos que dependen de un uso muy cuidadoso de la terminología para evitar la confusión o mezcla de metáforas. La cobertura tiene tanto un significado frecuentista como uno bayesiano que son muy diferentes. Un intervalo frecuentista, tal como un intervalo de confianza con una cobertura del 95%, es un intervalo aleatorio que "cubrirá" el valor cuantitativo verdadero del mensurando el 95% del tiempo en que se use el método de intervalo frecuentista. Un intervalo bayesiano, como el intervalo de credibilidad, se fija mediante los datos observados e incluye el valor cuantitativo estimado del mensurando con una probabilidad igual a la cobertura establecida. La interpretación apropiada de la incertidumbre en la medición es la bayesiana.	2.36 intervalo que contiene el set de valores cuantitativos verdaderos de un mensurando con una probabilidad establecida, basada en la información disponible [NOTA 1—Un intervalo de cobertura no necesita centrarse en la cantidad medida escogida (ver JCGM 101:2008).] [NOTA 2—Un intervalo no debe denominarse "intervalo de confianza" para evitar confusión con el concepto estadístico (ver GUM:1995, 6.2.2).] [NOTA 3—Un intervalo de cobertura puede derivarse de la incertidumbre expandida en la medición (ver GUM:1995, 2.3.5).]
Probabilidad de cobertura	No existe un término comparable.	La industria farmacéutica usa intervalo de confianza. El término "cobertura" trae consigo significados importantes que pueden pasarse por alto fácilmente. En el mundo frecuentista, los intervalos son aleatorios y se cuestiona con qué frecuencia (en muestreos repetidos y nuevos cálculos) el intervalo "cubre" la verdad. En el mundo bayesiano, "cobertura" es sinónimo de la probabilidad (según los datos) de que el valor verdadero se encuentre en el intervalo. En este último caso se usa el	2.37 La probabilidad de que el set de valores cuantitativos de un mensurando se encuentre dentro de un intervalo de cobertura específico [NOTA 1—Esta definición se refiere al Enfoque de Incertidumbre que se presenta en la GUM.] [NOTA 2—La probabilidad de cobertura también se denomina "nivel de confianza" en la GUM.]

		<p>término “intervalo de credibilidad”. Los intervalos de credibilidad no son intervalos aleatorios, sino que se fijan con base a los datos observados. Los intervalos de credibilidad no tienen necesariamente una cobertura nominal frecuentista. Estos son todos conceptos que dependen de un uso muy cuidadoso de la terminología para evitar la confusión o mezcla de metáforas. La cobertura tiene tanto un significado frecuentista como uno bayesiano que son muy diferentes.</p> <p>Un intervalo frecuentista, tal como un intervalo de confianza con una cobertura del 95%, es un intervalo aleatorio que “cubrirá” el valor cuantitativo verdadero del mensurando el 95% del tiempo en que se use el método de intervalo frecuentista. Un intervalo bayesiano, como el intervalo de credibilidad, se fija mediante los datos observados e incluye el valor cuantitativo estimado del mensurando con una probabilidad igual a la cobertura establecida. La interpretación apropiada de la incertidumbre en la medición es la bayesiana.</p>	
<p>Incertidumbre estándar combinada Incertidumbre estándar</p>	<p>No existe un término comparable.</p>	<p><i>Ver Incertidumbre en la medición.</i></p>	<p>2.31 La incertidumbre estándar en la medición que se obtiene usando las incertidumbres estándar individuales de la medición asociadas con las magnitudes de entrada en un modelo de medición</p>
<p>Incertidumbre expandida</p>	<p>No existe un término comparable.</p>	<p><i>Ver Intervalo de credibilidad.</i></p>	<p>2.35 producto de una incertidumbre estándar combinada en la medición y un factor mayor que el número uno [NOTA 1—El factor depende del tipo de distribución de la probabilidad de la magnitud de salida en un modelo de medición y en la probabilidad de cobertura seleccionada.] [NOTA 2—El término “factor” en esta definición se refiere a un factor de cobertura.] [NOTA 3—La incertidumbre expandida en la medición se denomina “incertidumbre total” en el párrafo 5 de la Recommendation INC-1 (1980) (ver la GUM) y simplemente como “incertidumbre” en los documentos de la IEC.]</p>

Factor de cobertura	No existe un término comparable.	Ver <i>Probabilidad de cobertura</i> .	2.38 número mayor que uno por el cual se multiplica una incertidumbre estándar combinada de la medición para obtener una medición de la incertidumbre expandida [NOTA 1—Un factor de cobertura usualmente se simboliza como <i>k</i> (ver también GUM:1995, 2.3.6).]
Componentes de la incertidumbre	No existe un término comparable.	Estas son fuentes individuales de incertidumbre que se combinan para evaluar la incertidumbre estándar combinada. La industria farmacéutica usa repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. Sin embargo, no los trata de la misma manera que trata los componentes de incertidumbre.	No se ofrece una definición
Regla de decisión	No existe un término comparable.	La regla de decisión es una regla documentada que describe cómo la incertidumbre en la medición se asignará, con respecto a aceptar o rechazar un producto según su especificación y el resultado de la medición. ^b	No se ofrece una definición
<p>^a Joint Committee for Guides in Metrology. Evaluation of measurement data—the role of measurement uncertainty in conformity assessment, JCGM 106:2012; October 2012.</p> <p>^b American Society of Mechanical Engineers. <i>Guidelines for Decision Rules: Considering Measurement Uncertainty in Determining Conformance to Specifications (ASME B89.7.3.1-2001, Reaffirmed: 2006, 2011)</i>; 2002. www.asme.org. Consultado el 14 de noviembre de 2013.</p>			

REFERENCIAS

1. Eurachem Education and Training Working Group. The Eurachem reading list. www.eurachem.org/index.php/publications/mnu-rdlst#lastupdate; 24 de abril de 2017.
2. Analytical Methods Committee. AMC Technical Brief No. 13. Terminology—the key to understanding analytical science. Part 1: Accuracy, precision and uncertainty. Royal Society of Chemistry; 2003. www.rsc.org/images/brief13_tcm18-25955.pdf.

^a Independent consultant; USP Validation and Verification Expert Panel.

^b Research Officer, Measurement Science and Standards National Research Council Canada, Ottawa, ON.

^c Private statistical consultant, Wadsworth, IL.

^d Enviar toda correspondencia a: Steven Walfish, MS, Principal Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD, 20852-1790; tel +1.301.230.6322; e-mail: slw@usp.org.

¹ Joint Committee for Guides in Metrology. International Vocabulary of Metrology—Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM), 3rd ed. JCGM 200:2012 (JCGM 200:2008 with minor corrections. BIPM; 2012. www.bipm.org/en/publications/guides/vim.html.

² International Organization for Standardization (ISO) 21748:2017. Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty evaluation.

³ Food and Drug Administration. Guidance for industry. Guidance for the use of Bayesian statistics in medical device clinical trials. Rockville, MD: Food and Drug Administration; febrero, 2010. www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071072.htm.

-
- ⁴ Daubert et UX. Individually and as guardians ad litem for Daubert, et al. v. Merrell Dow Pharmaceuticals, Inc., Certiorari to the United States Court of Appeals for the Ninth Circuit no. 92-102. Argued 30 Mar 1993; decided 28 Jun 1993.
-
- ⁵ Ehrlic C. Terminological aspects of the guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM). *Metrologia*. 2014;51(4): S145–S154.
-
- ⁶ Barwick VJ, Prichard E (eds), *Eurachem Guide: Terminology in Analytical Measurement—Introduction to VIM3*; 2011. Disponible en <http://www.eurachem.org/index.php/publications/guides>.
-
- ⁷ Burgess C, Curry P, LeBlond DJ, Gratzl GS, Kovacs E, Martin GP, et al. Fitness for use: decision rules and target measurement uncertainty. *Pharm Forum*. 2016;42(2).
-
- ⁸ Barnett KL, McGregor PL, Martin GP, LeBlond DJ, Weitzel MLJ, Ermer J, et al. Analytical target profile: structure and application throughout the analytical lifecycle. *Pharm Forum*. 2016;42(5).
-
- ⁹ Kovacs E, Ermer J, McGregor PL, Nethercote P, LoBrutto R, Martin GP, et al. Analytical control strategy. *Pharm Forum*. 2016;42(5).
-
- ¹⁰ US Pharmacopeial Convention. [Statistical Tools for Procedure Validation <1210>](#). En: *USP 41–NF 26*. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2017:7622.
-
- ¹¹ Martin GP, Barnett KL, Burgess C, Curry PD, Ermer J, Gratzl GS, et al. Proposed new *USP* general chapter: [the analytical procedure lifecycle \(1220\)](#). *Pharm Forum*. 2017;43(1).
-
- ¹² Food and Drug Administration. Guidance for industry. Analytical procedures and methods validation for drugs and biologics. Rockville, MD: Food and Drug Administration; July 2015 Pharmaceutical Quality/CMC. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM386366.pdf>.
-
- ¹³ Bettencourt da Silva R, Williams A (eds). *Eurachem/CITAC Guide: Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement*. 1st ed.; 2015. Disponible en www.eurachem.org.
-
- ¹⁴ Ellison SLR, Williams A (eds). *Eurachem/CITAC guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*. 3rd ed.; 2012. Disponible en www.eurachem.org.
-
- ¹⁵ International Organization for Standardization. ISO/IEC Guide 98-3:2008 (JCGM/WG1/100). Uncertainty of measurement—part 3: guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995). Disponible en <http://www.bipm.org> as JCGM 100:2008.
-
- ¹⁶ Weitzel MLJ. The estimation and use of measurement uncertainty for a drug substance test procedure validated according to USP <1225>. *Accred. Qual. Assur.* 2012;17(2):139–146.
-
- ¹⁷ US Pharmacopeial Convention. [Validation of Compendial Procedures <1225>](#). In *USP 41–NF 36*. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2017:7665.
-
- ¹⁸ Barwick VJ, Ellison SLR. VAM project 3.2.1 development and harmonisation of measurement uncertainty principles, part (d): protocol for uncertainty evaluation from validation data, version 5.1; January 2000, LGC/VAM/088.
-
- ¹⁹ Martin GP, Barnett KL, Burgess C, Curry PD, Ermer J, Gratzl GS, et al. Lifecycle management of analytical procedures: method development, procedure performance qualification, and procedure performance verification. *Pharm Forum*. 2013;39(5).