



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Aplicación de la herramienta de análisis de riesgo FMEA en puntos críticos para la operación de un bombo perforado en el proceso de recubrimiento de tabletas”

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

**PRESENTA
FERNANDO CHÁVEZ GARCÍA**



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos
VOCAL: Profesor: Enrique Amador González
SECRETARIO: Profesor: Iván Alejandro Franco Morales
1er. SUPLENTE: Profesor: Miriam Isabel Serrano Andrade
2° SUPLENTE: Profesor: Ángel Ávila Villagrán

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V.

ASESOR DEL TEMA:

M. en I. Iván Alejandro Franco Morales

SUSTENTANTE:

Fernando Chávez García

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1 Objetivos	5
1.1.1 Objetivo General	5
1.1.2 Objetivos Particulares	5
2. Marco Teórico	6
2.1 ISO 31000	7
2.2. Principios de la Gestión de riesgos para la calidad	11
2.3 La ICH y el Análisis de Riesgo (Q9)	16
2.4 Flujo general del proceso de gestión de riesgos para la calidad de acuerdo con la Q9	18
2.4.1 Inicio del proceso de gestión de riesgos para la calidad	18
2.5 Técnicas y Herramientas de Análisis de Riesgo	28
2.6 Aplicaciones prácticas de la gestión de riesgos para la calidad en la industria de la salud	30
3. Metodología del FMEA (Análisis Modal de Fallas y Efectos)	32
3.1 Tipos de FMEA	35
3.2 Definición de términos	36
3.3 Beneficios del FMEA	38
3.4 Implementación del FMEA	39
3.5 Descripción del Método FMEA	41
4. Resultados	47
4.1 Discusión de resultados	58
5. Conclusiones	62
6. Bibliografía	63

1. INTRODUCCIÓN

Para la fabricación, distribución y comercialización de un medicamento, se debe cumplir con los lineamientos que las autoridades sanitarias de los países establecen para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos; muchos de estos lineamientos se encuentran establecidos en lo que se conoce como las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos (BPF's) que tienen como objetivo fundamental asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridos para su uso.¹ Sin embargo a las BPF's en un proceso de armonización con la regulación internacional se les incorporó el proceso de la gestión de riesgos para la calidad.

Hoy en día, la gestión de riesgos es ampliamente utilizada en distintas áreas como la economía, la industria de los alimentos, la industria de la salud, la automotriz, etc., y esto con la finalidad de garantizar mejores productos y servicios a la población en general. En esta ocasión, la información de este trabajo tendrá un enfoque especial sobre el análisis de riesgo en la industria farmacéutica y en particular, en los puntos críticos para la operación de un equipo utilizado en un proceso farmacéutico.

Como concepto, el término riesgo ha sido ampliamente utilizado; en distintas áreas e industrias y en la industria farmacéutica específicamente, el término tiene un impacto significativo dado que todo medicamento destinado a la salud humana y animal debe garantizar su seguridad y eficacia.

Las agencias regulatorias de salud y compañías farmacéuticas de muchos países se vieron en la necesidad de incluir en sus normas y guías de buenas prácticas de fabricación un apartado para la gestión de riesgos y otros más decidieron armonizar sus opiniones y aportaciones para generar un sistema universal de gestión de riesgos para la calidad, tal es el caso de Estados Unidos, la Unión

Europea y Japón que establecieron conversaciones para generar un comité como la ICH y en esta misma, incluir una guía para la gestión de riesgos para la calidad como es la Q9. La ICH ha sido objeto de consulta en general debido a la creación de sus guías que tienen un nivel de confianza aceptable, además de que poseen un carácter científico que permiten el cumplimiento en materia de regulación farmacéutica al participar autoridades sanitarias y de la industria farmacéutica

Estados Unidos a través de su agencia de salud; la FDA (Food and Drug Administration), anunció en el 2002 una iniciativa para modernizar sus GMP's al darle un enfoque basado en el riesgo; esto se hizo con el siguiente argumento: *“las limitaciones de los recursos impiden una intensa cobertura uniforme de todos los productos farmacéuticos y su producción”* y que *“para proporcionar la protección más efectiva de la salud pública, la FDA debe asociar su nivel de esfuerzo con la magnitud del riesgo.”*². Finalmente en 2003 se oficializó el documento de *“Las Buenas Prácticas de Fabricación para el siglo 21: Con un enfoque basado en el riesgo.”*

La Unión Europea también decidió darle un enfoque basado en el riesgo a sus Buenas Prácticas de Fabricación cuando los requisitos regulatorios para la fabricación de productos destinados para el uso médico exigían la adición del análisis de riesgo a sus GMP's en 2001; fue entonces cuando en el anexo 15 se hizo la petición de evaluar y analizar el riesgo durante las actividades de validación y los controles de cambio respectivamente, describiéndolo de la siguiente manera: *“el enfoque de la evaluación del riesgo debe utilizarse para determinar el alcance y extensión de la validación.”*³

Existen varios países que de la misma manera han adoptado la Q9 de la ICH y otros más, sólo abordan el tema de manera superficial, tal es el caso de México y la NOM-059-SSA1-2006; sin embargo, con la modernización de la nueva norma NOM-059-SSA1-2013, se anexó el sistema de gestión de la calidad y junto a él, la gestión de riesgos. Se sabe que a pesar de que el proceso de gestión de riesgos

para la calidad se ha aplicado en diversas áreas de la industria farmacéutica, su uso aún no está totalmente generalizado.

Como se discutirá más adelante, existen distintas herramientas para el análisis de riesgo y que pueden ser aplicadas en cualquier área de la industria farmacéutica; dichas metodologías, por mencionar algunas, son el Árbol de Análisis de Eventos (FTA), Análisis Modal de Falla y Efecto (FMEA), entre otras.

Las BPF's establecen que toda industria dedicada a la fabricación de medicamentos para uso humano y/o veterinario, identifique sus actividades de gestión de riesgos con la finalidad de demostrar que se es capaz de controlar cualquier aspecto crítico de una operación en específico. Todo debe analizarse con un enfoque basado en el riesgo; es decir, cualquier cambio significativo en instalaciones, equipos y procesos que finalmente influyan en la calidad del medicamento.

Este trabajo se enfocará en describir un análisis de riesgo para evaluación de puntos críticos en la operación de un equipo utilizado en un proceso de producción; se sabe que dentro de la industria farmacéutica cualquier equipo involucrado en un proceso farmacéutico debe ser evaluado con base en un riesgo y esto se hace en el momento de la calificación, con la finalidad de verificar que el diseño sea el adecuado para el proceso en que va ser utilizado, que tanto la instalación como la operación se encuentren bajo condiciones seguras y que finalmente el desempeño de dicho equipo sea el adecuado para el fin al que se destina y que durante cada proceso mantenga los mismos parámetros de manera que garantice que el producto sea procesado bajo las mismas condiciones y así, el producto final cumpla con las características de calidad siempre. La calificación de un equipo al menos debe incluir la calificación de instalación y operacional y si es apropiado, de desempeño.⁴

Actualmente en la industria farmacéutica ha aumentado el interés por mantener bajo control cualquier variable involucrada en un proceso productivo y por dicha razón, la gestión de riesgos para la calidad ha cobrado gran importancia porque ahora va de manera muy ligada al conocimiento de un proceso y con un enfoque para su optimización.

Los equipos son una parte fundamental en la producción de un medicamento y en este trabajo se busca demostrar y enfatizar cómo es que el análisis de riesgo para la operación de un equipo permite visualizar los posibles escenarios a los que alguien se puede enfrentar, por mínimos que sean, y que pueden ocasionar variaciones en el desempeño del equipo y por tanto, variaciones en el proceso que finalmente pueden ocasionar defectos que impacten la calidad del producto y peor aún, la vida del paciente.

Para el presente trabajo, se evaluará el riesgo con el uso de la herramienta de análisis de riesgo FMEA, cuyo interés es resaltar puntos críticos que pueden impactar en un proceso o producto y así eliminarlos o establecer un grupo de acciones preventivas para evitar que aparezcan o bien, minimizar las consecuencias. El método FMEA utiliza criterios de clasificación que son propios de la seguridad en el trabajo, si bien no considera los errores humanos, sí la correspondiente mala operación en un equipo, proceso o sistema; es por eso que utilizaremos esta herramienta para analizar los puntos críticos para la operación de un equipo para un proceso farmacéutico, ya que de manera estricta, el FMEA es un método que en definitiva permite relacionar de una forma sistemática los posibles fallos con sus efectos, de forma que resulta fácil para analizar cambios en el diseño o modificaciones en un proceso.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo General

Describir de manera general el proceso de la gestión de riesgos y aplicar la herramienta FMEA en un equipo utilizado en un proceso de la industria farmacéutica.

1.1.2 Objetivos Particulares

- ✓ Definir la administración de riesgos y la gran importancia de su uso en la industria farmacéutica.
- ✓ Describir el proceso de la gestión de riesgos dentro de la industria farmacéutica de acuerdo a lo establecido por la ICH Q9.
- ✓ Aplicar la herramienta de análisis de riesgo FMEA en puntos críticos para la operación de un bombo perforado en el proceso de recubrimiento de tabletas.

2. Marco Teórico

Hoy en día las organizaciones de todos los tipos y tamaños se enfrentan tanto a factores internos como externos, así como a influencias que hacen incierto el cómo y cuándo alcanzarán sus objetivos. El efecto de esta incertidumbre representa un “riesgo” para los objetivos de la organización.

Todas las actividades de una organización involucran un riesgo y lo gestionan hasta cierto punto al identificarlo, analizarlo y posteriormente evaluarlo para decidir si debe modificarse mediante un tratamiento con el fin de satisfacer los criterios establecidos para el riesgo en cuestión.

Cuando se implementa y mantiene de manera adecuada, la gestión de riesgos permite a una organización⁵:

- Ser conscientes de la necesidad de identificar y tratar el riesgo en toda la organización
- Mejorar la identificación de las oportunidades y amenazas
- Cumplir con los requisitos legales y regulatorios pertinentes
- Establecer una base segura y confiable para la toma de decisiones y planificación.
- Mejorar la prevención de pérdidas y minimizarlas al mismo tiempo.
- Asignar y utilizar de manera efectiva los recursos para el tratamiento de riesgos.

La importancia de los sistemas de calidad ha sido reconocida en la industria farmacéutica, y es cada vez más evidente que un enfoque eficaz de la gestión de riesgos de la calidad puede garantizar la calidad del producto para el paciente, proporcionando una forma dinámica de identificar y controlar posibles problemas de calidad durante el desarrollo y fabricación de un medicamento.

Un proceso eficaz para la gestión del riesgo involucra muchas actividades complejas e interrelacionadas que tienen como objetivo final, *proteger al paciente* y usuarios de medicamentos.

2.1 ISO 31000

La norma internacional ISO 31000 es una familia de normas relacionadas con la gestión del riesgo, codificadas por la Organización Internacional de Normalización (ISO). La ISO 31000 tiene como objetivo ofrecer un paradigma universalmente reconocido por los profesionales y compañías que emplean procesos de gestión de riesgos, con la finalidad de reemplazar la gran cantidad de normas existentes, metodologías y arquetipos que difieren entre los distintos tipos de industria y regiones. La ISO 31000:2009 (publicada en Noviembre 2009) proporciona principios y directrices generales en materia de gestión de riesgos, y se puede aplicar a lo largo de la vida de una organización y para una amplia gama de actividades, incluidas las estrategias y decisiones, operaciones, procesos, funciones, proyectos, productos, servicios y activos. La ISO 31000:2009 se puede aplicar a cualquier tipo de riesgo, cualquiera que sea su naturaleza, ya sea que esto genere consecuencias positivas o negativas.

Aunque la ISO 31000:2009 proporciona las directrices generales, su intención no es promover la uniformidad de la gestión de riesgos en todas las organizaciones, pues para esto se tendrá que tomar en cuenta las diversas necesidades de una organización específica, sus objetivos particulares, contexto, estructura, operaciones, procesos, funciones, proyectos, productos, productos, servicios y prácticas específicas empleadas. Cabe mencionar que la ISO 31000:2009 no está diseñada para usarse como certificación.

Actualmente, la familia de la ISO 31000 incluye:

- **ISO 31000:2009:** Risk Management. Principles and Guideleness
- **ISO/IEC 31010:2009:** Risk Management. Risk Assessment Techniques

Los orígenes de lo que hoy se conoce como la gestión de riesgos pueden estar vinculados a un grupo de iniciativas regulatorias suscitadas a finales del siglo

pasado. La decisión para aprobar un fármaco, medicamento o cualquier producto destinado para uso médico es altamente dependiente de la respuesta a la siguiente pregunta: “¿*Los beneficios de dicho producto sobrepasan los riesgos?*” Tanto fabricantes como la FDA, evalúan de manera continua los potenciales beneficios de cualquier producto para uso médico contra sus riesgos potenciales. Se toman en cuenta diversos factores, los cuales incluyen:

- Gravedad de la enfermedad o condición que será tratada
- Tamaño de la población de pacientes
- Beneficios que se esperan del producto
- Duración estimada del tratamiento
- Gravedad de los efectos adversos conocidos o potenciales

Dichas evaluaciones no sólo se llevan a cabo previo a la aprobación de un nuevo producto, sino también a través de todo el ciclo de vida del producto. Esto finalmente tiene como función evaluar de manera continua la seguridad y eficacia del producto existente, basados en los eventos adversos reportados y resultados de los estudios clínicos post-marketing.

En 1960, la FDA estableció una política de amplia divulgación, en la que se les exigía a los fabricantes (y se sigue haciendo) que proporcionaran la información completa sobre la indicación, dosis, efectos secundarios, etc. a los profesionales sanitarios. Dicha información también debía ser incluida en el etiquetado del producto.

El Acta de Sustancias Controladas (CSA, por sus siglas en inglés) de 1970 es otro de los primeros ejemplos sobre la gestión de riesgos. La CSA regula a los fabricantes, médicos, distribuidores, así como a las etiquetas y advertencias, proporcionando indicadores adicionales de riesgo y herramientas para manejar aquellos riesgos más allá de los establecidos por el Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C Act, por sus siglas en inglés). El uso seguro y eficaz fue la razón por la que la FDA aprobó el requerimiento a finales de 1970

para distribuir Instructivos en el Empaque para el Paciente (PPI's) para el caso de los anticonceptivos orales y reemplazo de estrógenos. Los primeros mensajes de seguridad se orientaron hacia los profesionales de salud, dado que los anticonceptivos orales y estrógenos fueron considerados medicamentos de elección, la FDA insistió en que a los pacientes se les proporcionara la información de manera escrita acerca de los riesgos y beneficios de tomar estos productos para ayudar en su decisión sobre los métodos de control de la natalidad.

Los programas especiales que se extendían más allá del etiquetado para restringir el acceso a ciertos productos riesgosos se instituyeron entre 1988 y 1998. Algunos productos tenían programas específicamente diseñados para detectar o prevenir eventos adversos serios; por ejemplo, para el caso de la talidomida, utilizada para el tratamiento de las complicaciones de la lepra, se aprobó su uso en Estados Unidos (1998) bajo El Sistema para la Educación y Prescripción Segura de la Talidomida (S.T.E.P.S, por sus siglas en inglés). El programa requería que todos los pacientes, farmacéuticos y médicos fueran registrados y que todos los pacientes se practicarán la prueba de embarazo para evitar la posibilidad de defectos de nacimiento. En 1998, la Dra. Jane Henney estableció un grupo de trabajo para evaluar el sistema de gestión de riesgos de los productos médicos aprobados por la FDA; el resultado de dicha evaluación fue publicado en Mayo de 1999 (*Gestión de Riesgos para el Uso de Productos Médicos: La creación de un Marco para la Gestión de Riesgos*), este informe anunciaba la era moderna de la gestión de riesgos.

En Julio de 2006, el equipo de trabajo para la gestión de riesgos en los procesos asépticos de la Asociación de Medicamentos Parenterales (PDA, por sus siglas en inglés) realizó una encuesta electrónica entre sus miembros para determinar las prácticas de la industria con respecto a la implementación de la gestión de riesgos de la calidad en las organizaciones, cabe mencionar que la encuesta estaba dirigida a los profesionales de la industria (farmacéutica, dispositivos médicos y fabricantes de biotecnológicos) que están involucrados en el inicio,

implementación, o revisión de los programas de gestión de riesgos en sus organizaciones. Los principales hallazgos fueron:

- La operación “procesamiento aséptico/llenado” es el área funcional identificada con la mayor necesidad de una evaluación de riesgo y gestión de riesgos de la calidad.
- La metodología utilizada ampliamente en la industria para identificar el riesgo es el Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA). Esta herramienta es la más utilizada en la evaluación de los cambios de control y para eventos adversos, quejas o investigaciones de fallas.
- A pesar de que el hecho de entrenar al personal fue identificado como la estrategia más utilizada para controlar/minimizar el riesgo, quien más contribuye a las fallas en los procesos de esterilización es el “personal”.
- La mayoría de las compañías todavía dependen de los “controles en proceso” para mitigar el riesgo y consideran el uso de la Tecnología Analítica de Procesos (PAT) menos importante.
- La mayoría de los participantes se dieron cuenta de que no evalúan de manera periódica sus programas para la gestión de riesgos.
- La mayoría de los participantes desearon ver estudios de casos o ejemplos de la implementación del análisis de riesgo (como los aplicables a los procesos asépticos) en los futuros reportes técnicos de gestión de riesgos de la PDA.

2.2 PRINCIPIOS DE LA GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD

La ISO 31000:2009 describe once principios clave que consideran a la gestión del riesgos como un proceso elemental para generar el éxito y el valor para una organización.

- *La gestión de riesgos crea y protege el valor:* La gestión de riesgos contribuye al logro demostrable de objetivos y la mejora en materia de desempeño, por ejemplo, seguridad en salud humana, cumplimiento regulatorio, legal y de seguridad, aceptación pública, protección ambiental, calidad del producto, eficiencia en operaciones y reputación.
- *La gestión de riesgos es una parte integral de todos los procesos de la organización:* La gestión de riesgos no es una actividad independiente que esté separada de los principales procesos ya actividades de una organización. La gestión de riesgos es parte de las responsabilidades de la gestión y una parte integral de todos los procesos de la organización, incluyendo la planeación estratégica y todos los proyectos y cambios en los procesos de gestión.
- *La gestión de riesgos es parte de la toma de una decisión:* La gestión de riesgos ayuda a aquellos que toman una decisión, hacer una elección informada, priorizar acciones, y distinguir entre cursos alternativos de acción.
- *La gestión de riesgos aborda de manera explícita la incertidumbre:* La gestión de riesgos toman en cuenta explícitamente la incertidumbre, la naturaleza de la incertidumbre y la manera de abordar la misma.
- *La gestión de riesgos es sistemática, estructurada y oportuna:* Un enfoque sistemático, oportuno y estructurado de la gestión de riesgos contribuye a la eficiencia y a resultados consistentes, comparables y fiables.

- *La gestión de riesgos se basa en la mejor información disponible:* Las aportaciones para el proceso de la gestión de riesgos están basadas en las fuentes de información, tales como datos históricos, experiencia, retroalimentación de las partes involucradas, observaciones, pronósticos y el juicio de los expertos. Sin embargo, aquellos que toman las decisiones deben informarse, y también tomar en cuenta cualquier limitación en cuanto a datos o modelos utilizados o bien, la posibilidad de discrepancia entre los expertos.
- *La gestión de riesgos se adapta a cualquier compañía:* La gestión de riesgos será de acuerdo al contexto interno y externo de la organización, así como del perfil del riesgo.
- *La gestión de riesgos toma en cuenta factores humanos y culturales:* La gestión de riesgos reconoce las capacidades, percepciones, y propósitos de las personas internas y externas que facilitar o dificultar el logro de los objetivos de la organización.
- *La gestión de riesgos es transparente e inclusiva:* La participación oportuna y apropiada de las partes involucradas, y en particular, de aquellos que toman las decisiones en todos los niveles de la organización asegura que la gestión de riesgos siga siendo relevante y actualizado día a día. La participación también permite a las partes involucradas ser debidamente representadas y que sus puntos de vista sean tomados en cuenta en determinados criterios de riesgo.
- *La gestión de riesgos es dinámica, iterativa, y sensible al cambio:* La gestión de riesgos responde y percibe el cambio de manera continua. A medida que se producen los acontecimientos externos e internos, el contexto y conocimiento cambian, se lleva a cabo la revisión y seguimiento de los riesgos, surgen nuevos riesgos, algunos cambian y otros desaparecen.

- *La gestión de riesgos facilita la mejora continua de la organización:* Las organizaciones deben desarrollar e implementar estrategias que mejoren la madurez de la gestión de riesgos junto con todos los demás aspectos de la organización.

La gestión de los riesgos de la calidad es un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de un medicamento en todo el ciclo de vida del mismo. El enfoque en cada componente del modelo puede variar de un caso a otro, sin embargo un proceso robusto considerará todos los elementos de manera detallada que sea acorde con el riesgo específico.

El éxito de la gestión de riesgos dependerá de la eficacia de un marco de gestión, al proporcionar las bases y disposiciones que lo integrarán en toda la organización en todos sus niveles. Dicho marco asegura que la información del riesgo que derivó del proceso de gestión, sea adecuadamente reportada y utilizada como base para la toma de decisiones y la rendición de cuentas en todos los niveles pertinentes de la organización.

Los diferentes componentes del marco de trabajo para la gestión de riesgos y la manera en cómo se interrelacionan de una manera iterativa se muestran en la figura 1. El principal objetivo de este marco de trabajo es ayudar a la organización para integrar la gestión de riesgos en un sistema general de gestión.

La tabla 1 describe los elementos del marco de trabajo para la gestión de riesgos.

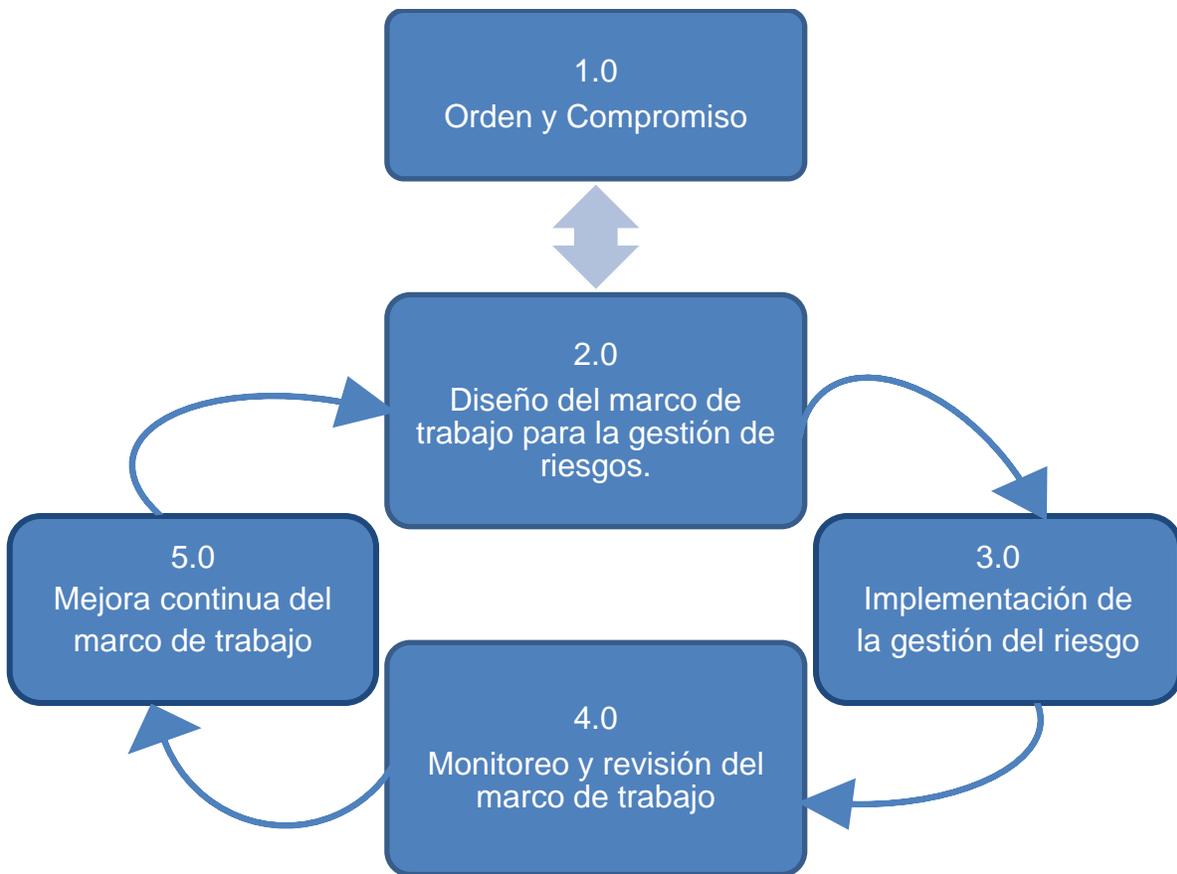


Figura 1 Relación entre los componentes del modelo para la gestión de riesgos.

Tabla 1 Elementos del marco de trabajo de la gestión de riesgos.

Elemento	Contenido
Orden y Compromiso	<ul style="list-style-type: none"> • Definir y aprobar la política de gestión de riesgo. • Asegurar que la política de la gestión de riesgo y la cultura de la organización estén alineadas. • Determinar los indicadores de desempeño de la gestión de riesgo. • Alinear los objetivos de la gestión de riesgo con los objetivos y estrategias de la organización. • Asegurar el cumplimiento legal y regulatorio. • Asignar responsabilidades en los niveles adecuados. • Asegurar que los recursos necesarios sean destinados a la

	<p>gestión de riesgo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comunicar los beneficios de la gestión de riesgo a todas las partes involucradas. • Asegurar que el marco de trabajo para gestionar el riesgo siga siendo apropiado. 	
Diseño del marco de trabajo para la gestión del riesgo	Entendimiento de la organización y su contexto	<p>Evaluar y entender tanto el contexto externo como interno de la organización, ya que esto puede influir de manera significativa en el diseño del marco de trabajo.</p>
	Establecer y comunicar la política de la gestión de riesgo	<p>La política de la gestión de riesgos debe establecer de manera clara los objetivos de la organización, compromiso, la gestión de riesgo y regularmente cubre lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rendición de cuentas • La Integración en los procesos de la organización • Recursos • Comunicaciones internas • Comunicaciones externas
Implementación de la Gestión de Riesgo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Implementar el marco de trabajo para la gestión de riesgo 2. Implementar el Proceso de Gestión de Riesgos 	

Monitoreo y revisión del marco de trabajo	Con la finalidad de asegurar que la gestión de riesgo sea efectiva y continúe para ayudar al desempeño de la organización, ésta última debe medir el rendimiento de la gestión de riesgos contra indicadores, los cuales deben ser periódicamente revisados para verificar que sean apropiados.
Mejora continua del marco de trabajo	Basado en los resultados del monitoreo y revisiones, las decisiones deben tomarse con base en el marco de trabajo de gestión de riesgos, de la política de gestión de riesgos y de un plan que pueda mejorarse.

2.3 LA ICH y el Análisis de Riesgo (Q9)

La armonización de requisitos regulatorios fue iniciada por la Comunidad Europea (CE), en los 80's, la CE tenía como finalidad el desarrollo de un mercado único de productos farmacéuticos. El éxito alcanzado en Europa demostró que una armonización era algo factible. Al mismo tiempo, se mantuvieron conversaciones bilaterales entre Europa, Japón y los Estados Unidos para la posibilidad de una armonización. No fue, si no hasta la Conferencia de la OMS de las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA, por sus siglas en inglés), en Paris, en 1989, que los planes para la armonización comenzaron a materializarse. Poco después, las autoridades sanitarias se acercaron a la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA) para discutir una iniciativa en conjunto con la industria, para la armonización internacional y así la ICH fuera concebida.

El surgimiento de la ICH se llevó a cabo en una reunión en Abril de 1990, organizada por la Federación Europea de Asociaciones e Industrias Farmacéuticas (EFPIA). Representantes de agencias regulatorias y asociaciones industriales de Europa, Japón y Estados Unidos decidieron que los temas que serían seleccionados para la armonización, se dividirían en **Seguridad, Calidad** y

Eficacia para reflejar los tres criterios que sirven de base para la aprobación y autorización de nuevos medicamentos⁶.

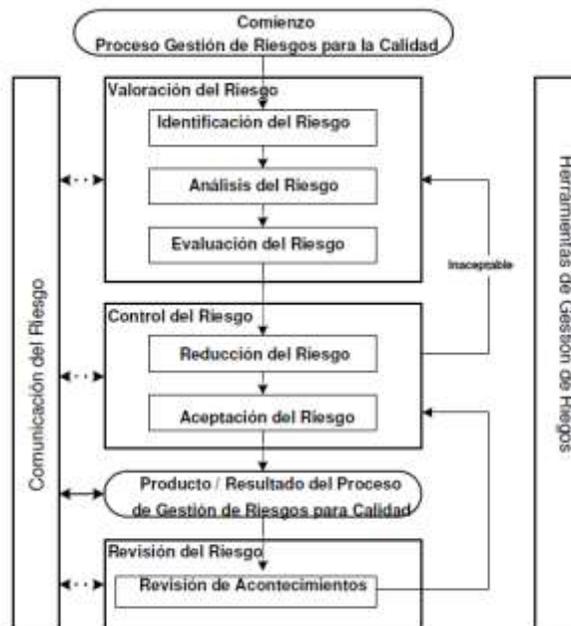
La guía ICH Q9 proporciona principios y ejemplos de herramientas para la gestión de riesgos de la calidad, y que pueden aplicarse a todos los aspectos de la calidad farmacéutica, incluyendo el desarrollo, fabricación, distribución y la inspección y revisión de los procesos durante todo el ciclo de vida de los fármacos y medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos, además del uso de materias primas, disolventes, excipientes y los materiales de acondicionamiento.

Existen dos principios fundamentales para la gestión de riesgos para la calidad y son:

- La evaluación del riesgo para la calidad debe basarse en el conocimiento científico y debe vincularse en última instancia a la protección del paciente;
- El nivel de esfuerzo, de detalle y documentación que suponga el proceso de gestión de riesgos para la calidad ha de estar relacionado con el nivel de riesgo.

La gestión de riesgos para la calidad considera un flujo para valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que pueden afectar la calidad de un medicamento. A continuación se muestra el un diagrama que describe el flujo antes mencionado⁷.

Figura 2. Flujo general del proceso de gestión de riesgos de la ICH Q9.



El flujo anterior no señala los puntos de decisión, esto es porque la toma de decisiones puede ocurrir en cualquier fase del proceso, tales decisiones podrían ser:

- Volver a un paso anterior y buscar más información;
- Ajustar modelos de riesgo;
- Finalizar el proceso de gestión del riesgo basando la decisión tomada en la información que la soporte.

Algo importante a destacar, es que todas las actividades para la gestión de riesgos requieren, preferentemente, ser realizadas por equipos interdisciplinarios los cuales deben incluir expertos de las áreas apropiadas, así como personal que cuente con el conocimiento en los procesos de gestión de riesgos de la calidad. Para la toma de decisiones debe existir un proceso definido y revisado para gestionar el riesgo, siempre y cuando los recursos para gestionarlo estén disponibles y sean los adecuados.

2.4 Flujo general del proceso de gestión de riesgos para la calidad de la ICH Q9⁸

2.4.1 Inicio del proceso de gestión de riesgos para la calidad.

La gestión de riesgos para la calidad debe incluir procesos sistemáticos que estén diseñados de tal forma que permitan coordinar, facilitar y mejorar la toma de decisiones siempre basadas en conocimientos científicos. Para lo anterior, se sugieren los siguientes pasos de acuerdo con la Q9 de la ICH:

1. Definir el problema, o bien riesgo, incluyendo datos y apreciaciones sobre el riesgo potencial.
2. Recopilar la información necesaria sobre el posible riesgo potencial, el daño o el impacto sobre la salud que sea importante para la valoración del riesgo.
3. Identificar a un líder y los recursos necesarios.

4. Definir un calendario, los documentos que van a crearse y el nivel de la toma de decisiones, todo esto, durante el proceso de gestión de riesgos.

2.4.1.1 Evaluación del riesgo

Consiste en el análisis y evaluación de los riesgos que pueden estar asociados a la exposición de ciertos peligros previamente identificados. Dicha evaluación comienza con una descripción bien definida del problema o bien, una pregunta sobre el riesgo; para esto existen tres preguntas que, de acuerdo con la FDA, resultan ser fundamentales para definir un riesgo, con la finalidad de evaluarlo:

- ¿Qué podría salir mal?
- ¿Qué probabilidad hay de que eso salga mal?
- ¿Cuáles son las consecuencias (gravedad)?

De acuerdo con el Instituto Colegiado de Calidad y la FDA, la evaluación del riesgo consiste en tres etapas fundamentales que a continuación se definen⁹:

- **Identificación del riesgo**: Se utiliza información de manera sistemática para detectar los peligros asociados al riesgo planteado o al problema descrito. Dicha información puede incluir varios datos; aunado a esto, las cuestiones o preocupaciones de las partes implicadas que finalmente ayuden a identificar un posible un riesgo. La identificación del riesgo siempre será la base para el flujo del proceso para la prevención de un riesgo.

Una vez que se detecta el riesgo, la organización debe identificar los controles que existan en ese momento, tales como características de diseño, personal, procesos y sistemas. La identificación del riesgo debe incluir por lo menos lo siguiente:

- Revisión de las repercusiones de asuntos particulares, incluyendo efectos cascada y acumulativos.
- Considerar un amplio rango de consecuencias, aún si la causa o fuente de riesgo no es evidente.

- Si es necesario, considerar posibles causas y escenarios que muestren las consecuencias que pueden ocurrir.
- Uso de herramientas y técnicas de identificación de riesgos que sean adecuadas a sus objetivos, capacidades y riesgos a enfrentar.
- **Análisis Preliminar:** Se deben monitorear los riesgos de mayor relevancia para que los recursos sean focalizados a dichos riesgos. No por eso se deben desatender los riesgos que son de menor relevancia ya que pueden ocurrir de manera recurrente, y por lo tanto tener efectos acumulativos.
- **Análisis del Riesgo:** El análisis de riesgo se define como la estimación del riesgo asociado a peligros previamente identificados.
Este paso del proceso de Gestión de Riesgos intenta estimar el nivel de riesgo en términos de la gravedad del peligro, su posible ocurrencia y detección. Esto proporciona un estimado cuantitativo o cualitativo de cada riesgo. Existen diferentes tipos de análisis:

Tabla 2. Tipos de Análisis del riesgo¹⁰

Cualitativos	Identifican peligros existentes dentro del sistema, analizando de manera cualitativa las causas y consecuencias. Hacen uso de escalas descriptivas para describir la magnitud de la consecuencia potencial y la probabilidad de que ocurra.
Cuantitativos	Hacen uso de un modelo lógico estructurado para fallas específicas, de manera que se consideren la combinación de fallas múltiples. Utilizan datos estadísticos para calcular la probabilidad de falla.
Generalizados	Analizan todos los sucesos que pueden generar situaciones de peligro y se determinan las consecuencias de posibles accidentes y la probabilidad de que ocurran de forma cuantitativa.

Introducción

- Prerrequisitos: Se debe hacer la elección de las herramientas o bien, una combinación de ellas para el análisis de riesgos. En un principio, se puede tener un número reducido de datos y esto da la pauta para elegir una herramienta de manera muy restringida. A manera que la experiencia aumenta, puede haber una transición para elegir una o más herramientas complejas.
- Consideraciones: Datos de entrada cualitativos y cuantitativos pueden procesarse utilizando las herramientas elegidas. Algunas herramientas de análisis de riesgo utilizan datos más concretos que datos superficiales, precisamente por esto debe existir un mecanismo para convertir datos superficiales en datos concretos cuando así se requiera. Esto se puede lograr generando una escala comparativa para generar datos semicuantitativos.

Existen ventajas y desventajas de los diferentes tipos de herramientas para el análisis de riesgo. Esto ayuda a demostrar que los datos limitados pueden existir durante las etapas tempranas de la gestión de riesgos; y a manera que se adquiere experiencia, puede generarse la transición del uso de herramientas cualitativas a cuantitativas. Las herramientas cuantitativas resultan ser mejores entre más información se tenga y se requiera mayor exactitud.

A continuación, la tabla 3 nos muestra los tipos de información que se pueden tener con respecto a las diferentes herramientas de análisis de riesgo y las ventajas y desventajas que presentan cada una de estas herramientas.

Tabla 3. Tipos de información de acuerdo a las herramientas de análisis de riesgos-Ventajas y desventajas.

Herramienta	Tipo de Información	Ventajas	Desventajas
Cualitativa	Sujeta a opinión basada en la experiencia	Rápida Uso de soft data/opinión Entrenamiento limitado	Resultados no precisos No hay buena diferenciación entre niveles de riesgos o tipos de riesgo
Semi-Cuantitativa	Mezcla de datos/opinión	Mejor diferencia entre los riesgos con un enfoque cualitativo y equilibrio de las ventajas y desventajas de otras herramientas.	Resultados no suficientemente precisos para un Proceso de Gestión de riesgos maduro
Cuantitativa	Datos Significativos e Imágenes	Resultados precisos Buena diferenciación entre riesgos	Necesidad de gran entrenamiento y experiencia

Proceso

Una vez que se han identificado los peligros, sus riesgos asociados y se ha elegido una herramienta para analizar el riesgo, lo siguiente es asignar una escala o valor a cada riesgo identificado. Un equipo interdisciplinario, con el conocimiento de los riesgos identificados por áreas, debe llegar a un acuerdo para asignar escalas o valores a cada uno de los riesgos, siguiendo las reglas e instrucciones de cada una de las herramientas que se estén utilizando. Se sugiere que los riesgos sean evaluados con una sola herramienta y algo que representa una ventaja, es evaluar todos los riesgos al mismo tiempo y en la misma etapa del proceso.

Resultados y Entrega

Es indispensable que los resultados incluyan la información de datos faltantes y cualquier suposición hecha. Toda escala o valor asignado a cada riesgo debe documentarse. Es importante que este resultado sea comunicado de manera oportuna a los responsables de la fase de *evaluación del riesgo*.

- **Evaluación del riesgo:** La finalidad de la evaluación del riesgo es ayudar a la toma de decisiones, basada en los resultados del **Análisis del Riesgo**, para saber que riesgos necesitan un tratamiento y la prioridad para la implementación de dicho tratamiento.

El resultado de la evaluación del riesgo puede ser cuantitativo utilizando una probabilidad numérica o bien, cualitativo al utilizar términos como “alto”, “medio” o “bajo” y los cuales deben definirse con mucho detalle en la medida de lo posible.

Las decisiones deberán ser tomadas dentro de un contexto más amplio del riesgo, considerando la tolerancia a los riesgos transferidos a terceras partes y el beneficio que la organización percibe de esto.

Si los riesgos resultantes son “bajos” o “aceptables”, pueden aceptarse con un mínimo tratamiento. Sin embargo, esos riesgos “bajos” deben ser monitoreados de manera continua para asegurar que su aceptabilidad sea constante y posteriormente no se convierta en un riesgo “medio” o “alto”; de lo contrario, deben tratarse utilizando una o más herramientas que permitan valorarlo.

2.4.1.2 Control del riesgo

La finalidad del control del riesgo es reducir el riesgo a un nivel aceptable. Aquellos que toman las decisiones deben utilizar diferentes procesos, incluyendo un análisis costo-beneficio para determinar el nivel óptimo del control de riesgo. El control de riesgo debe girar en torno a las siguientes preguntas:

- ¿El riesgo tiene un nivel aceptable?
- ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar el riesgo?
- ¿Cuál es el balance apropiado entre los beneficios, el riesgo y los recursos?
- ¿Se crean nuevos riesgos como resultado del control de los riesgos ya identificados?

- **Reducción del riesgo**: Se enfoca en la reducción de la posibilidad de una ocurrencia, sus consecuencias o incluso, ambas. La reducción del riesgo puede incluir acciones para mitigar la gravedad y probabilidad de un peligro. También pueden utilizarse, como parte de la estrategia del control del riesgo, los procesos que mejoren la detección de peligros y riesgos de calidad.

Es importante destacar que la implementación de medidas de reducción puede introducir nuevos riesgos al sistema o incluso, incrementar el significado o relevancia de los ya existentes; por esta razón es necesario revisar la valoración del riesgo inicial para identificar y evaluar cualquier posible cambio.

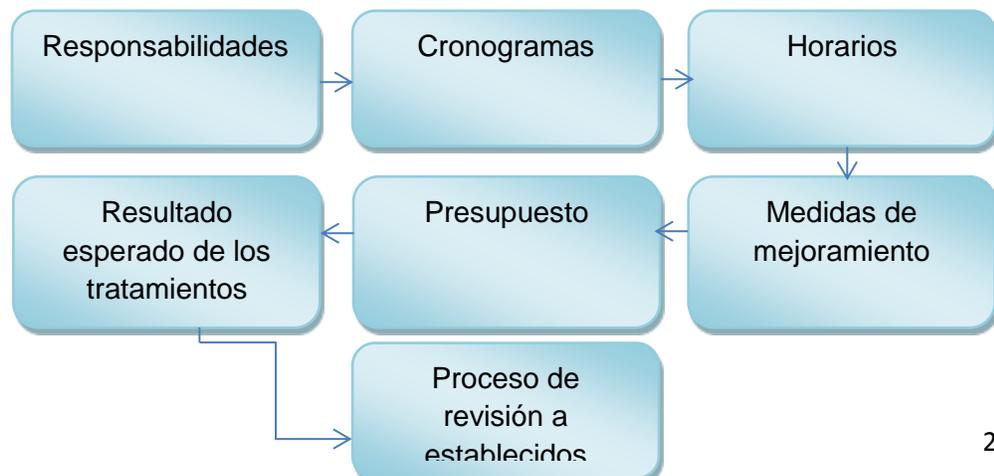
- **Aceptación del riesgo**: Es en conclusión, la decisión para aceptar un riesgo. Puede ser una decisión formal para aceptar el riesgo residual o puede ser una decisión pasiva en la cual no se consideran los riesgos residuales. Para algunos tipos de peligro, a veces no es posible eliminar totalmente su riesgo. En estas circunstancias, es posible:
 - Aceptar el riesgo si se alcanza un nivel de protección, si se cumple con todas las obligaciones legales e internas.
 - Identificar, analizar y evaluar los riesgos, para reducirlos a un nivel aceptable.
- ✓ **Tratamiento de riesgos**: Una vez que los riesgos se reducen o transfieren, existe la posibilidad de riesgos residuales, los cuales se retienen. Todo plan para tratar un riesgo debe manejar las consecuencias de dichos riesgos si estos ocurriesen. Las opciones incluyen lo siguiente:
 - Evitar el riesgo al no proceder con la actividad que genera el riesgo.
 - Evitar una actitud de aversión al riesgo, pues puede aumentar la significancia de otros riesgos y peor aún, generar un fracaso para tratar el riesgo.

- ✓ Valoración de las opciones del tratamiento del riesgo: Las opciones deben valorarse con base en el alcance de la reducción del riesgo. Para esto, se pueden considerar y aplicar varias opciones de manera individual o combinada.

La selección de la opción más adecuada involucra establecer la relación costo-beneficio de cada una de las opciones sugeridas. Las decisiones deben ser tomadas de manera cuidadosa debido a que se tienen que tomar en cuenta los casos aislados ya que si ocurren, pueden generar riesgos severos. Ahora, si el nivel del riesgo es alto, pero ofrece oportunidades considerables, se podría considerar correr el riesgo y adquirir por ejemplo, nuevas tecnologías o procesos que garanticen la reducción del riesgo.

Toda aceptación de un riesgo debe basarse en un avalúo de los costos del tratamiento del riesgo, y los costos de rectificar las consecuencias potenciales contra las oportunidades proporcionadas si se toma el riesgo. Cualquiera que sea la opción del tratamiento del riesgo, es improbable que sea una solución completa para un problema particular, y con frecuencia una organización tendrá que utilizar la combinación de opciones para reducir la probabilidad de riesgo, las consecuencias y transferir algunos riesgos residuales.

- ✓ Preparación de planes de tratamiento: Los planes de tratamiento de riesgos deben documentar cómo es que se van a implementar las opciones que se eligieron para el tratamiento en cuestión. Dichos planes deben identificar:



Además de lo anterior, también se debe incluir un mecanismo que permita estimar la implementación de las opciones contra el criterio de desempeño, responsabilidades individuales y otros objetivos, y monitorear los acontecimientos críticos de la implementación.

Si después del tratamiento aún hay un riesgo residual, se debe tomar una decisión de manera que se pueda retener ese riesgo o repetir el proceso de tratamiento del riesgo.

2.4.1.3 Comunicación del riesgo

La comunicación del riesgo consiste en compartir la información sobre el riesgo y la gestión del riesgo entre aquellos que toman las decisiones y otros. El resultado del proceso de gestión de riesgos debe ser comunicado y documentado. En la comunicación pueden existir distintas partes involucradas como autoridades regulatorias e industria; industria y paciente. Entre la industria y las autoridades regulatorias, la comunicación con respecto a las decisiones en la gestión de riesgos para la calidad deben efectuarse a través de canales específicos.

Como cualquier actividad importante relacionada con medicamentos, las actividades de la gestión de riesgos deben ser trazables.

Para crear registros sobre la gestión de riesgos, se debe tomar en cuenta:

- Las necesidades de la organización para el continuo aprendizaje
- Beneficios para reutilizar la información para propósitos de gestión
- Costos y esfuerzos involucrados en la creación y mantenimiento de registros
- Las necesidades legales, regulatorias y operacionales de los registros

Lo largo de un reporte va a depender de los objetivos y el alcance de la evaluación del riesgo. El contenido del reporte debe estar descrito dentro de un procedimiento estándar, y excepto para evaluaciones muy simples, la documentación debe incluir:

- Objetivos y alcance
- Descripción de las partes relevantes del sistema y sus funciones
- La situación, sistema, o circunstancias que están siendo evaluadas
- Criterio de riesgo aplicado y su justificación
- Metodología de evaluación
- Resultados de identificación del riesgo
- Datos, suposiciones, su fuente y validación
- Resultados del análisis de riesgo y su evaluación
- Suposiciones críticas y otros factores que requieren ser monitoreados
- Discusión de resultados, conclusiones y recomendaciones

La evaluación debe actualizarse tan pronto haya nueva información disponible y el contexto cambie, de acuerdo con las necesidades del proceso de gestión.

2.4.1.4 Revisión del riesgo

Es importante que se monitoreen los riesgos, la efectividad del plan de tratamiento del riesgo, las estrategias y el sistema de administración establecido para implementar el control del riesgo, esto para asegurar que el cambio de circunstancias no altera las prioridades de los riesgos, dado que pocos riesgos se encuentran de manera estática.

La frecuencia de cualquier revisión debe estar basada en el nivel de riesgo. Es necesario que existan revisiones continuas de la situación y decisiones adoptadas. Es importante destacar que la **Revisión del riesgo** sólo puede iniciarse una vez que las etapas de **Evaluación del riesgo** y **Control del riesgo** han sido completadas.

De manera general, los resultados de la **Revisión del riesgo** no significan el fin del proceso; en realidad, es un proceso continuo que tiene diferentes resultados:

- No son necesarias acciones si los presentes riesgos se conocen y están bajo control; la próxima revisión debe ser hecha basada en el riesgo (aproximadamente en un año) o cuando hay nueva información o cambios.
- Se han identificado nuevos riesgos que se consideran inválidas o que requieren una re-evaluación.

- Un hecho significativo o mejoras que invaliden la evaluación original y requieran una nueva ***Evaluación del riesgo***.

Toda ***Revisión del riesgo*** debe documentarse de manera formal, aprobarse y comunicarse de manera apropiada.

2.5 Técnicas y Herramientas de Análisis de Riesgo

Un paso clave en la ejecución de un análisis de riesgo es determinar la herramienta o metodología apropiada para la evaluación del riesgo. Generalmente no hay una mejor elección para cualquier proceso de evaluación, y por lo tanto, la selección de la metodología apropiada para la evaluación de un riesgo debe estar basada en la profundidad del análisis requerido, en la complejidad del riesgo en cuestión, y de qué tan familiarizado se está con la herramienta o metodología.

Basados en ejemplos de la industria revisados por T.Frank y cols¹¹., la *Matriz de riesgos* y los *Diagramas de Flujo* son las herramientas más utilizadas para la evaluación de riesgos básicos y el *Análisis Modal de Falla y Efecto* (FMEA), es la metodología más utilizada para análisis de riesgo más avanzados. Sin embargo, algunos ejemplos demostraron que la combinación de metodologías o herramientas ayudan en análisis más complejos.

A continuación se enlistan las herramientas de riesgos comúnmente más utilizadas:

- ✓ Metodologías Simples¹²
 - Diagramas de Control
 - Diagramas de Pareto
 - Diagramas de Flujo
 - Filtro y Clasificación de Riesgos
 - Diseño de Experimentos
 - Histogramas
 - Análisis de Capacidad de Procesos

✓ Metodologías Complejas

- Árbol de Análisis de Eventos (FTA): Técnica analítica deductiva de gran confiabilidad y seguridad y generalmente utilizado para sistemas dinámicos complejos. Proporciona las bases para un análisis y justificación para cambios y adiciones¹³.
- Análisis Modal de Falla y Efecto (FMEA): Técnica inductiva de ingeniería utilizada a nivel de un componente para identificar, definir y eliminar fallos conocidos y/o potenciales, problemas, y errores de un sistema, diseño, proceso y/o servicio antes de que llegue al cliente¹⁴.
- Análisis de Modo, Efecto y Criticidad de los Fallos (FMECA): Es prácticamente lo mismo que el FMEA, con la diferencia de que la “C” indica que se considera y evalúa con un número criticidad de distintos efectos de fallo¹⁵.
- Análisis de Riesgos, Identificación y Control de Puntos Críticos (HACCP): Su finalidad es ayudar a prevenir los riesgos conocidos y para reducir los riesgos que pudiesen ocurrir en cualquier etapa de un proceso¹⁶.
- Análisis de Riesgos y Operabilidad de los Procesos (HAZOP): Se define como la aplicación de una evaluación formal y sistemáticamente crítica de un proceso y de nuevas o existentes instalaciones, para evaluar el potencial peligro de un malfuncionamiento de equipos individuales, y los efectos consiguientes de la instalación en su conjunto¹⁷.
- Análisis Preliminar de Riesgos (PHA): Es un análisis semicuantitativo que se lleva a cabo para identificar peligros potenciales que puedan conducir a un accidente, clasificar los eventos peligrosos identificados de acuerdo con su gravedad e identificar los controles de riesgo necesarios y las medidas de seguimiento¹⁸.
- Análisis Causa y Efecto/5 Por qué's

2.6 Aplicaciones prácticas de la gestión de riesgos para la calidad en la industria de la salud

La gestión de riesgos es un proceso muy importante y crítico dentro de un sistema de gestión de la calidad. Prácticamente todas las actividades clave llevadas a cabo por la industria de la salud deben pasar a través de un filtro de gestión de riesgos

Las compañías que se dedican a la fabricación de fármacos, medicamentos o cualquier otro dispositivo médico deben utilizar la gestión de riesgos para revisar interpretaciones recientes y su aplicación de acuerdo a entidades regulatorias. A continuación, se enlistan los campos en los que se debe aplicar la gestión de riesgos:

- Auditorías Internas
- Capacitación/Entrenamiento
- Acciones regulatorias: Recalls y Evaluación de peligros para la salud
- Sistema CAPA
- Control y Selección de Proveedores
- Outsourcing
- Documentación
- Validación y Calificación
- Instalaciones y Equipos
- Diseño y Desarrollo
- Producción y Controles en Proceso
- Servicio

Como toda actividad llevada a cabo en la industria de la salud, se debe documentar todo el proceso de gestión de riesgos; es decir, etapa por etapa.

Tabla 4. Razones para documentar un proceso de gestión de riesgos

<ul style="list-style-type: none">• Demostrar que el proceso de gestión se conduce de manera apropiada
<ul style="list-style-type: none">• Dar evidencia de un proceso sistemático en la identificación y análisis de riesgos
<ul style="list-style-type: none">• Proporcionar un registro de riesgos
<ul style="list-style-type: none">• Proporcionar al personal que toma las decisiones, un plan para gestionar los riesgos, para su aprobación y su posterior implementación
<ul style="list-style-type: none">• Facilitar el monitoreo continuo y las revisiones
<ul style="list-style-type: none">• Compartir y comunicar información

3. Metodología del FMEA (Análisis Modal de Fallas y Efectos)

El FMEA fue aplicado por primera vez por la industria aeroespacial en la década de los 60, e incluso recibió una especificación en la norma militar americana MIL-STD-16291 titulada “Procedimientos para la realización de análisis de modo de fallo, efectos y criticidad”. En la década de los 70 lo empezó a utilizar la compañía Ford, de manera que más tarde se extendió al resto de fabricantes de automóviles. En la actualidad es un método básico de análisis en el sector del automóvil que se ha extrapolado satisfactoriamente a otros sectores. Aunque la técnica se aplica fundamentalmente para analizar un producto o proceso en su fase de diseño, este método es válido para cualquier tipo de proceso o situación¹⁹.

EL FMEA es una herramienta bastante útil que permite asegurar que se han tomado en cuenta y analizado todos los fallos potencialmente concebibles. Es decir, el FMEA permite identificar las variables significativas de un proceso, producto o equipo para poder determinar y establecer las acciones correctoras necesarias para la prevención de un fallo, o la detección del mismo si éste se produce, evitando que productos defectuosos o inadecuados lleguen al cliente.

Por años, el FMEA ha sido una parte integral de la ingeniería de diseños. Para la mayoría, esta herramienta ha sido indispensable para la industria como la espacial y automotriz. Distintas agencias gubernamentales (como la Fuerza Aérea, el ejército, etc.) requieren que esta herramienta se lleve a cabo en sus sistemas para asegurar su seguridad así como su confiabilidad. De manera notable, la industria automotriz ha adoptado el FMEA en el diseño y manufactura/ensamble de automóviles.

El FMEA tiene objetivos específicos²⁰:

- Mejorar la calidad, confiabilidad y seguridad de los procesos/productos evaluados.
- Reduce el volver a desarrollar algún producto, tiempos y costos.

- Documentación y acciones tomadas para reducir el riesgo
- Auxiliar en el desarrollo de planes de control robustos
- Auxiliar en el desarrollo de planes de verificación de diseño robusto
- Mejora la satisfacción del cliente/consumidor

Sin embargo, el FMEA cuenta un propósito u objetivo general que consiste en probar que el peor caso de falla en la práctica, no excede a la especificación funcional establecida por los diseñadores, además de que tiene un interés por resaltar los puntos críticos con el fin de eliminarlos o establecer un sistema preventivo (acciones correctivas y preventivas) para evitar su aparición o minimizar sus consecuencias, con lo que se puede convertir en un procedimiento muy riguroso que permite detectar efectos potenciales, si se aplica de una forma sistemática.

Es importante destacar que este método de análisis de riesgo no considera los errores humanos de manera directa, sino su correspondencia inmediata de mala operación en la situación de un componente o sistema.

De acuerdo con el Instituto de Investigación para la Calidad de un Producto (PQRI); para el caso de la industria de la salud, el Análisis Modal de Fallas y Efectos puede ser una herramienta útil en:

- La selección y optimización de la formulación de un medicamento
- Definición del espacio de diseño para los procesos de fabricación de fármacos y medicamentos
- Diseño y fabricación de dispositivos médicos

A continuación se enlistan las ventajas y desventajas del FMEA²¹:

Ventajas:

- ✓ Acepta un alto grado de complejidad
- ✓ Puede aplicarse una cuantificación uniforme del riesgo
- ✓ El efecto de varios métodos de mitigación/detección del riesgo puede ser modelado fácilmente

- ✓ Proporciona un registro bien documentado de las mejoras derivadas de las acciones correctivas implementadas
- ✓ Proporciona información útil para el desarrollo de programas de evaluación y criterios de monitoreo en línea
- ✓ Proporciona un historial útil para el análisis de fallas potenciales en el producto durante su proceso de fabricación
- ✓ Proporciona nuevas ideas para mejoras en procesos o diseños similares

Desventajas:

- ✓ Requiere de esfuerzos significativos para establecer plazos bien definidos
- ✓ Requiere un esfuerzo significativo para asignar escalas o valores a cada etapa de un proceso

En concreto, el FMEA se debe comenzar cuando se generen nuevos procesos o diseños o bien, cuando cambien sea cual fuere la razón; así mismo, cuando se encuentren nuevas aplicaciones para los productos o procesos actuales y finalmente cuando se requiera buscar mejoras para los procesos o diseños actuales.

Dentro del proceso de diseño de un producto, el FMEA debe aplicarse durante las fases de diseño conceptual, desarrollo y proceso de producción. No obstante, durante las fases antes mencionadas, el FMEA se complementa con otras herramientas de ingeniería de calidad como QFD, Benchmarking, estudio de quejas y reclamaciones y fiabilidad.

El FMEA puede darse por terminado en el momento que se ha fijado la fecha de comienzo de producción, en el caso del FMEA de diseño o cuando todas las operaciones han sido identificadas y evaluadas y todas las características críticas se han definido en un plan de control, para el caso de un FMEA de proceso. Cualquiera que sea el caso, siempre puede reabrirse un FMEA con la finalidad de revisar, evaluar o mejorar un diseño o proceso existente, según el criterio de oportunidad que ser establecido por la misma empresa²².

3.1 TIPOS DE FMEA

- FMEA de Diseño

Consiste en el análisis preventivo de los diseños, buscando anticiparse a los problemas y necesidades de los mismos. Este se considera como el paso previo al de proceso porque se tiende a mejorar el diseño, para evitar alguna falla posterior en la producción.

El FMEA es una herramienta previa de la calidad en la que se hace un estudio de la factibilidad para ver si se es capaz de resolver el diseño dentro de los parámetros de fiabilidad establecidos, además de que se realiza el diseño con una orientación hacia los materiales, compras, ensayos, producción, etc., ya que los modos de fallo de estos últimos se toman en cuenta en este tipo de FMEA. El objeto de estudio de un FMEA de diseño es el producto y todo lo relacionado a su desarrollo, de tal forma que se analizan los materiales, su configuración física, las dimensiones, los tipos de tratamiento a aplicar y los posibles problemas al realizarlo.

- FMEA de Proceso

Se encarga de analizar los fallos y efectos potenciales de un proceso de fabricación, con la finalidad de asegurar su calidad de funcionamiento y, en cuanto de él dependa, la fiabilidad de las funciones del producto exigidos por el cliente o usuario.

En este tipo de FMEA se analizan los fallos del producto derivados de los posibles fallos del proceso hasta que es entregado al cliente o usuario. Se analizan los fallos que se pueden suscitar en los diferentes elementos del proceso (materiales, equipo, mano de obra, métodos y entorno) y cómo éstos tienen una influencia en el producto resultante.

Es importante tener claro que la fiabilidad del producto final no depende únicamente del FMEA de proceso final, sino también de la calidad del diseño de las piezas que lo componen y de la calidad intrínseca con que se hayan fabricado las mismas. Sólo puede esperarse una fiabilidad óptima cuando se haya aplicado previamente un FMEA de diseño y un FMEA de proceso en proveedores internos y externos.

3.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Antes de describir el método de FMEA y su aplicación, es necesario asentar los términos y conceptos fundamentales que giran en torno a esta herramienta de análisis de riesgo.

- **Cliente o usuario**

En el FMEA, el cliente es el usuario final del producto o el destinatario-usuario del resultado del proceso o parte del mismo que ha sido analizado. La situación más crítica se suscita cuando un fallo generado en un proceso productivo que repercute de manera decisiva en la calidad de un producto no es controlado a tiempo y llega en tales condiciones al último destinatario o cliente.

La satisfacción de las necesidades del cliente es de suma importancia, al evitar los fallos que generan problemas e insatisfacciones y por esta razón para conocer estas últimas se necesita de herramientas para registrarlas, para esto se dispone de dos herramientas principales: los cuestionarios de satisfacción de necesidades de clientes o usuarios y la doble matriz de información para comprobar cómo los resultados esperados de productos/procesos responden a las expectativas de sus usuarios.

- **Producto**

Puede ser una pieza, un conjunto de piezas, el producto final obtenido de un proceso o incluso el mismo proceso. Lo importante es poner un límite a lo que se pretende analizar y definir la función esencial a realizar, lo que se

denomina identificación del elemento y determinar de qué subconjuntos/subproductos está compuesto el producto.

- **Seguridad de funcionamiento**

Es un concepto integrador de fiabilidad de respuesta a las funciones básicas, la conservación, la disponibilidad y la seguridad ante posibles riesgos de daños tanto en condiciones normales en el régimen de funcionamiento, como ocasionales. Mediante el análisis de la seguridad de funcionamiento de un producto o proceso pueden detectarse los diferentes modos o maneras de producirse fallos previsible con su detectabilidad, ocurrencia y severidad.

- **Detectabilidad**

Se trata de averiguar qué tan probable es que no detectemos algún fallo o “output” defectuoso durante el proceso y que pase a etapas posteriores, generando problemas y llegando a afectar, en última instancia, al cliente o usuario final. Cuánto más difícil sea detectar un fallo existente y más se tarde en detectarlo, las consecuencias del mismo pueden ser de mayor relevancia. La escala utilizada va del 1 al 10, donde 1 corresponde a una remota probabilidad de que un fallo no se detecte en el proceso y 10 corresponde a una alta probabilidad de que el fallo no se detecte en el proceso.

- **Ocurrencia**

Es la medición de la repetitividad potencial o frecuencia de un determinado fallo, es lo que en términos de fiabilidad o prevención se conoce como probabilidad de aparición del fallo. La escala utilizada va del 1 al 10, donde 1 corresponde a una remota probabilidad de ocurrencia y 10 corresponde a una alta probabilidad de que el fallo ocurra.

- **Severidad**

Es la medición del daño normalmente esperado que provoca el fallo en cuestión, según la percepción del cliente o usuario. También cabe considerar el daño máximo esperado, el cual iría asociado a su probabilidad de generación. La escala utilizada va del 1 al 10, donde 1 corresponde a una remota probabilidad de que un fallo sea severo y 10 corresponde a una alta probabilidad de que el fallo sea demasiado severo.

- **Número de Prioridad de Riesgo (NPR)**

Expresa el riesgo anticipado de falla de que un factor ocurra. Se calcula a partir de la multiplicación de la ponderación de la Severidad (S), de la ponderación de la Ocurrencia (O) y de la ponderación de la Detectabilidad (D).

$$NPR = (S)(O)(D)$$

3.3 BENEFICIOS DEL FMEA²³

El FMEA cuenta con principales beneficios y a continuación se describen:

- Potencia la atención al cliente: Con la aplicación del FMEA y la reducción al mínimo del NPR, se pretende que el efecto de los posibles modos de fallo para los clientes externos e internos sea el mínimo posible. Esto se consigue mediante las acciones correctivas.
- Potencia la comunicación entre los departamentos: Se requiere que diversos departamentos de la organización colaboren en la búsqueda de los modos de fallo y sus soluciones. Lo anterior facilita la comunicación entre departamentos, de manera que los problemas no se observan como exclusivos a un departamento, sino al conjunto de la organización.
- Facilita el análisis de los productos y procesos: Permite recopilar una enorme cantidad de información que de otra forma sería imposible. Además, proporciona la información para decidir qué es lo que se tiene que

hacer y por qué, de forma clara y concisa, fomentando la participación del grupo.

- Mejora la calidad de los productos y procesos: Mediante la ponderación y la selección, el FMEA permite proponer y aplicar las acciones correctivas que mejoren el diseño o proceso, de tal forma que se disminuye el riesgo de ocurrencia de ineficacias, y por lo tanto, el resultado es una mejora de la calidad del producto o proceso.
- Reduce los costos operativos: La filosofía de prevención y mejora continua, permiten eliminar las ineficacias existentes, con la consiguiente reducción en tiempo y dinero.
- Ayuda a cumplir con requisitos de calidad: Por definición el FMEA es una herramienta que finalmente busca optimizar el sistema, diseño, proceso y/o servicio a través de la modificación, mejora y/o eliminación de cualquier problema conocido o potencial.

3.4 IMPLEMENTACIÓN DEL FMEA²⁴

Dentro de una organización, como requisito previo para implementar el FMEA de debe contar con el apoyo del líder o responsable de la organización, ya que esto es muy importante, debido a que para la elaboración del FMEA se necesitan horas de trabajo, implica cambios los cuales cuestan y no son fáciles de hacer y finalmente se llega a conclusiones que requieren del apoyo del líder o responsable.

Siempre el líder debe conocer el método, apoyar su aplicación y motivar a su equipo de trabajo, ya que una persistencia por parte del equipo será uno de los factores de éxito.



Figura 3. Etapas para la implementación sistemática del FMEA en una organización.

- **Crear y formar al equipo FMEA**

Comúnmente se debe formar un grupo base de máximo 6 personas, de las áreas de ingeniería, producción y calidad para que estas áreas después sean capaces de formar a los miembros que se incorporen al FMEA.

- **Identificar el producto o proceso**

El grupo base identifica el producto o proceso donde se aplicará el FMEA y el responsable de dirigirlo y realizarlo. Si se requiere utilizar un FMEA sobre un proceso o producto y no se tenga claro sobre cuál hacerlo, una buena técnica a utilizar, puede ser la lluvia de ideas.

- **Elaborar el diagrama de flujo**

Para los FMEA de proceso se preparan diagramas de flujo y para los FMEA de diseño se estudia el diagrama de bloques funcionales del conjunto final y el proceso de diseño.

Diagrama de flujo: Representación esquemática y cronológica de las operaciones que componen la elaboración del producto. Además sirve para tomar como punto de partida la documentación del proceso. Para su elaboración se utilizan una serie de símbolos con su correspondiente significado.

Diagrama de bloques funcionales: Representación esquemática de las partes que componen un sistema y sus relaciones físicas o funcionales.

Cuando el producto a estudiar sea complejo, conviene simplificar el diagrama para que el equipo pueda comprenderlo sin problemas.

- **Recopilar datos de fallos y clasificarlos**

Es necesario dirigir al grupo hacia la identificación de los problemas potenciales de calidad del producto o del proceso, de una forma estructurada. Antes de comenzar el análisis exhaustivo del producto o proceso, el responsable del FMEA debe disponer de toda la información relevante del proceso o producto implicado.

- **Preparar el FMEA**

El grupo de FMEA, mediante una o varias reuniones y haciendo uso de la documentación aportada por el responsable del FMEA, de sus conocimientos y de las técnicas de análisis y solución de problemas, comienza la aplicación del FMEA al proceso o producto designado.

3.5 Descripción del Método FMEA^{25, 26}

Para llevar a cabo el FMEA, es necesario elaborar un documento que refleje las ideas generadas en el diseño o proceso estudiando los efectos y consecuencias de los fallos detectados. De tal forma, que esto permitirá determinar la mayor prioridad con qué deben ser eliminados los modos de fallo y causas encontrados. En un FMEA, un modo de fallo o riesgo puede ser originado por una o más causas y éstas a su vez, pueden ser independientes entre sí; o bien, pueden combinarse entre ellas. Las causas también pueden estar encadenadas y lo que puede suceder es que las causas pueden confundirse con los modos de fallo o los efectos.

Para una mejor comprensión del problema, el riesgo puede cuantificarse considerando la intervención de las variables; severidad, ocurrencia y detectabilidad que previamente ya se definieron; el riesgo se valora al multiplicar el nivel del efecto en cada una de las variables. Regularmente se asigna un valor entre 1 y 10 a cada componente, con lo cual puede obtenerse un NPR entre 1 y 1000 para cada riesgo. Generalmente riesgos mayores o iguales a 100 son

inaceptables. La asignación del valor a cada componente resulta compleja, de tal forma que para asignar un valor de 1 a 10 debe hacerse de una manera muy objetiva porque de esa manera mayor valor tendrá la clasificación final obtenida. La participación multidisciplinaria de los integrantes del equipo, permite incrementar la objetividad al ponderar las situaciones que se evalúan.

De manera general, cuando la severidad es de 9-10 y la ocurrencia y detectabilidad son mayores a 1, se considera que el riesgo o modo de fallo y sus características son críticas y una vez que se ha calculado el NPR, se tomarán las acciones correctivas pertinentes.

A continuación se indican los pasos necesarios para la aplicación del método FMEA, tanto para diseños como para procesos.

- **Paso 1: Nombre del Producto y Componente**

Se escribe el nombre del producto sobre el que se va a aplicar. Así mismo, se incluyen los subconjuntos y componentes que forman parte del producto a analizar, bien sea desde el punto de vista de diseño del producto o del proceso que se vaya a utilizar para la fabricación.

- **Paso 2: Etapa**

En el caso del FMEA de diseño, se incluyen las funciones que realiza cada uno de los componentes, además de las interconexiones existentes entre los mismos. Y para el FMEA de proceso, se reflejan todas las operaciones que se realizan a lo largo del proceso de fabricación de cada componente, incluyendo las operaciones de surtido, producción, acondicionamiento, almacenamiento y transporte.

- **Paso 3: Modo de Fallo**

Significa que un elemento o sistema no satisface o no funciona de acuerdo con la especificación, o bien, no se obtiene lo que se espera de él. El fallo es una desviación o defecto de una función o especificación. Un fallo puede no detectarse inmediatamente por el cliente o usuario, sin embargo debe considerarse como tal.

- **Paso 4: Efecto del fallo**

Si el fallo ocurrió, en este apartado se describirán los efectos del mismo, tal como lo haría el cliente o usuario.

Cuando se analiza una parte o componente, también se tendrá en cuenta la repercusión en todo el sistema, lo que nos dará una descripción más clara del efecto. Si un modo de fallo tiene muchos efectos, se elegirá el más grave.

Para la obtención de los efectos se utiliza mucho el “Diagrama causa-consecuencia”

- **Paso 5: Severidad del Fallo**

Esta clasificación está basada únicamente en los efectos del fallo y el valor del índice crece en función de la ***insatisfacción del cliente***, la ***degradación de las prestaciones*** y el ***costo de la reparación***.

El índice de severidad es independiente de la ocurrencia y detectabilidad. Debido a que la clasificación de severidad está basada únicamente en el efecto de fallo, todas las causas potenciales de fallo para un efecto particular de fallo, recibirán la misma clasificación de gravedad.

- **Paso 6: Causa del Fallo**

Es el indicio de una debilidad del diseño o proceso cuya consecuencia es el modo de fallo. Las causas deben ser lo más concisas y completas posibles, de manera que las acciones correctivas puedan ser orientadas a las causas pertinentes.

Al momento de detectar las causas de un fallo, se hace uso del “árbol de fallos” que permitirá obtener las causas origen de un fallo.

- **Paso 7: Probabilidad de Ocurrencia**

Representa un valor intuitivo o estadístico matemático si se dispone de datos históricos de fiabilidad. Este índice está relacionado con la causa de fallo y consiste en calcular la probabilidad de ocurrencia en una escala del 1 al 10.

Cuando se la clasificación por ocurrencia, deben considerarse la probabilidad de que se produzca la causa potencial de fallo y para esto, deben evaluarse los

controles actuales utilizados para prevenir que se produzca la causa de fallo en el elemento designado.

Así mismo, también debe considerarse la probabilidad de que una vez ocurrida la causa de fallo, ésta provoque el efecto nocivo indicado. Para este cálculo debe suponerse que la causa del fallo y de modo de fallo son detectados antes de que el producto llegue al cliente.

Para reducir el índice de ocurrencia, tenemos que cambiar el diseño, para reducir la probabilidad de que la causa de fallo pueda producirse o bien, incrementar o mejorar los sistemas de prevención y/o control que impiden que se produzca la causa de fallo

- **Paso 8: Probabilidad de no detección**

Indica la probabilidad de que la causa y/o modo de fallo, llegue al cliente sin ser previamente detectado.

- **Paso 9: Número de Prioridad de Riesgo**

Es el producto de la probabilidad de ocurrencia, la severidad y la probabilidad de no detección, y debe calcularse para todas las causas de fallo. Este número es utilizado con el fin de priorizar la causa potencial del fallo para posibles acciones correctivas.

- **Paso 10: Acción correctiva**

Se incluye una descripción breve de la acción correctiva recomendada. Para las acciones correctivas es recomendable seguir un orden de prioridad en la elección y por lo -regular es: cambiar el diseño del producto, servicio o procesos general, ejercer un cambio en el proceso de fabricación e incrementar el control o inspección.

Es recomendable considerar aquellos casos cuyo índice de severidad sea 10, aunque la valoración de la ocurrencia sea subjetiva y el NPR menor de 100 o del valor considerado como límite.

Cuando en un modo de fallo intervienen muchas causas que no pueden ser independientes entre sí, la primera medida correctiva puede ser la aplicación del Diseño de Experimentos (DDE), el cual permitirá cuantificar de manera objetiva la participación de cada causa y dirigir acciones concretas.

- **Paso 11: Definición de responsabilidades**

Indica los responsables de las diferentes acciones correctivas propuestas, y si es conveniente, las fechas compromiso de implementación de las mismas.

- **Paso 12: Acción implantada real**

Refleja las acciones implantadas realmente y que pueden, en algunos casos, no coincidir con las propuestas inicialmente recomendadas.

- **Paso 13: Nuevo NPR**

Después de implementar las acciones correctivas, los valores de severidad, ocurrencia y detectabilidad habrán disminuido y de manera directamente proporcional el Número de Prioridad de Riesgo.

Si no se cumplen los objetivos definidos en algunos modos de fallo a pesar de la implementación de las acciones correctivas; será necesario investigar y proponer nuevas acciones correctivas hasta conseguir que el NPR sea menor al definido en los objetivos. Una vez que se consigue que los NPR de todos los modos de fallo estén por debajo de lo establecido, el FMEA se da por concluido.

Los pasos descritos anteriormente siguen una secuencia obligatoria que finalmente es plasmada en el formato universal FMEA que se presenta a continuación.

Tabla 5. Formato universal para llevar a cabo el FMEA.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)															
Producto o Proceso:		Equipo de Trabajo:						Fecha de elaboración:				Fecha de Revisión:			
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades	Acción Implantada Real	S	O	D	NPR	

La habilidad que tiene un proceso de fabricación para tolerar la variabilidad esperada de las materias primas, condiciones de operación, equipos utilizados en el proceso, condiciones ambientales y factores humanos se conoce como robustez.²⁷

Para el caso de las formas farmacéuticas sólidas orales existen operaciones unitarias comunes y posibles parámetros críticos de proceso al momento de su fabricación. Tal es el caso del proceso de recubrimiento de tabletas donde los bombos, equipos utilizados para tal proceso, cuentan con un número relevante de factores que pueden causar fallas en el proceso de recubrimiento.

4 RESULTADOS

Para efecto de este trabajo, se empleó una simulación de un análisis de riesgo con la herramienta FMEA para identificar, analizar y prevenir potenciales fallas en el proceso de operación de un Bombo Glatt GCS 700 para el proceso de recubrimiento convencional con azúcar y film coating.

Tabla 6. Escala utilizada para la evaluación de ocurrencia, severidad y detectabilidad.

Ocurrencia		Severidad		Detectabilidad	
1	Remota probabilidad de ocurrencia. Sería irrazonable esperar un fallo	1	Irrazonable esperar que el fallo produjese un efecto perceptible en el rendimiento del producto. Probablemente el paciente no detectará el fallo en las tabletas	1	Remota probabilidad de que el defecto llegue al paciente. Los controles disponibles detectan el error
2-3	Baja probabilidad de ocurrencia, ocasionalmente podría producirse un número bajo de fallos	2-3	Baja severidad debido a la escasa importancia de las consecuencias del fallo, que causarían en el paciente un ligero descontento al tener el producto final	2-3	Baja probabilidad de que el defecto llegue al paciente, ya que de producirse, los controles tendrían una alta probabilidad de detectar el fallo
4-6	Moderada probabilidad de ocurrencia. Asociado a situaciones similares que hayan tenido fallos esporádicos, pero no en grandes proporciones	4-6	Moderada severidad del fallo que causaría al paciente cierto descontento. Puede ocasionar retrabajos en el proceso de recubrimiento	4-6	Moderada probabilidad de que los controles detecten un error y el producto final defectuoso llegue al paciente
7-8	Alta probabilidad de ocurrencia. Los fallos se presentan con frecuencia	7-8	Alta clasificación de severidad, causa alta insatisfacción del paciente con o sin impacto a normatividad. El producto final puede causar reacciones reversibles temporales a la salud, sin causar muerte del paciente	7-8	Alta probabilidad de que el producto final defectuoso llegue al paciente debido a la baja fiabilidad de los controles existentes
9-10	Muy alta probabilidad de ocurrencia. Se produce el fallo con toda seguridad	9-10	Muy alta clasificación de severidad y el producto final puede originar efectos indeseables a la salud a dosis normales, incluso la muerte	9-10	Muy alta probabilidad de que el producto final llegue al paciente y ninguno de los controles disponibles detecte un error o fallo.

A continuación se muestra el FMEA. El análisis de riesgo se siguió de acuerdo a la tabla con las escalas propuestas de ocurrencia, severidad y detectabilidad.

Tabla 7. Implementación del FMEA en los puntos críticos de operación de un bombo perforado para el proceso de recubrimiento de tabletas.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)									
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades
Proceso de recubrimiento de película y de azúcar	El equipo presenta dificultad para realizar el proceso de recubrimiento	Retrasos en la programación del equipo, baja productividad y no se satisface la demanda	No se hizo la instalación correcta. El equipo tiene defectos de fabricación	9	1	1	9	Verificación mediante pruebas, de que la máquina puede rociar la suspensión de película y la de azúcar. Calificación de Operación y Desempeño con su respectivo checklist.	Aseguramiento de Calidad Mantenimiento Producción Compras
Distancia entre las boquillas de aspersión y la cama de producto	La distancia puede estar por arriba del límite superior o por abajo del límite inferior	Si la posición no se ajusta, la aplicación de la suspensión en la cama puede ser deficiente (incompleto) o bien, puede haber exceso de solución	La posición de las boquillas no fue ajustada y sólo se colocaron sin hacer pruebas	9	4	5	180	Ajustes de acuerdo al plano o manual de operación de la máquina y documentar que la distancia entre las boquillas de aspersión y la cama de producto está dentro de especificación	Mantenimiento Producción
Diámetro de las boquillas de aspersión	El diámetro puede encontrarse fuera de especificación	Pulverización de gotas de tamaño considerable que generen defectos en el producto, apelmazamiento del producto y recubrimiento deficiente	Defectos de fabricación de las boquillas. Presencia de objetos o rebabas que obstruyen las boquillas	8	5	1	40	Verificación del diámetro de las boquillas de pulverizado y se comparará contra los descrito en el manual o diagramas. Ajuste de la apertura de las boquillas y su colocación al momento de la calificación	Mantenimiento Producción

Tabla 7. Continuación Implementación del FMEA en los puntos críticos de operación de un bombo perforado para el proceso de recubrimiento de tabletas.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)									
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades
Presión de pulverizado para el recubrimiento de azúcar	No es posible llevar a cabo de manera satisfactoria el recubrimiento por azúcar	Baja productividad, no se satisface la demanda y se tiene que hacer uso de otros equipos o aditamentos para realizar la función	Sistema de pulverizado no tiene ajustada la presión necesaria. El sistema de aire comprimido presenta problemas	9	3	1	27	Verificación en la calificación operacional del equipo, que el sistema de pulverizado puede llevar a cabo la operación empleando suspensiones de diferente viscosidad	Mantenimiento Producción
Componentes de la máquina que estén en contacto con el producto de manera directa o indirecta deben cumplir con la normatividad correspondiente	Acabados finos deficientes de los componentes de la máquina	Si no hay acabados finos, esto puede ser un foco de contaminación microbiológica y contaminación química	Defectos inherentes de la máquina	10	6	5	300	Solicitar al proveedor la documentación de evidencia del cumplimiento de la rugosidad de todos los materiales en contacto con el producto, lo cual se puede revisar al momento de completar la calificación de diseño e instalación (Revisión en sitio-partes de difícil acceso)	Aseguramiento de Calidad Producción Mantenimiento Control de Calidad (Microbiología) Validación
Calidad del acero inoxidable y teflón y silicona en algunas uniones	Acero inoxidable y teflón o silicona de carácter reactivo	El producto puede tener contacto con material que puede impactar en su calidad. No se asegura que el material sea inerte con el producto	Defecto de fabricación, problema de origen. No contar con certificados que indiquen que el material es inerte	10	1	6	60	Solicitar al proveedor la documentación (certificados de materiales) que garanticen la inocuidad del acero inoxidable en cuestión	Mantenimiento Producción

Tabla 7. Continuación Implementación del FMEA en los puntos críticos de operación de un bombo perforado para el proceso de recubrimiento de tabletas.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)									
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades
Superficies antiestáticas	Generación de electricidad	La creación de cargas electroestáticas puede provocar un riesgo de explosión	El equipo no está conectado a tierra física	10	2	1	20	Verificar la correcta instalación y protección del equipo a tierra física	Mantenimiento
Superficies resistentes a la abrasión	Probabilidad de daño por corrosión	Presencia de corrosión que puede impactar la calidad del producto	No se proporciona la documentación respecto a la calidad de los materiales, Error en el proceso de fabricación del equipo	10	2	2	40	Solicitar los certificados de materiales que garanticen que resisten la abrasión. Llevar a cabo la prueba de Abrasión Química al inoxidable durante la calificación.	Mantenimiento Producción Aseguramiento de Calidad
La maquinaria debe contar con una unidad completa de limpieza automática	Limpieza manual	Si la máquina no cuenta con un sistema de limpieza automática, se vería afectado el desempeño productivo al ser necesario mayor número de personal y tiempo para realizar dicha actividad	No hay correcta instalación del sistema de limpieza. No está correctamente ligado el software con el sistema de limpieza	6	3	1	18	Verificar que el sistema de limpieza automática se encuentre bien instalado. Verificar el funcionamiento del sistema enlazado al software	Mantenimiento Producción
Vaciado total de los tanques de agua de lavado de la unidad de limpieza automática	Remanentes de agua en los tanques	Si no hay vaciado total de los tanques, el remanente de agua puede generar contaminación microbiológica	Instalación incorrecta de los tanques. Falta de alarmas del software de la unidad de limpieza para detectar niveles de agua	10	5	6	300	Verificar la correcta instalación de los tanques de la unidad de limpieza y el correcto drenado y secado de los tanques. Verificar el funcionamiento del sistema de alarmas enlazado al software	Mantenimiento Producción

Tabla 7. Continuación Implementación del FMEA en los puntos críticos de operación de un bombo perforado para el proceso de recubrimiento de tabletas.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)									
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades
Secado total después de la limpieza de las superficies que entran en contacto con el producto	Presencia de humedad o agua en superficies que entran en contacto directo con el producto	Si no hay un correcto secado, habría un foco de contaminación	Incorrecta instalación del aire comprimido a la unidad de limpieza. Falta de alarmas del software de la unidad de limpieza para detectar secado total.	10	5	6	300	Verificar la correcta instalación del aire comprimido y el correcto secado de los tanques. Verificar el funcionamiento del sistema de alarmas enlazado al software y si no existen tales alarmas, buscar asesoría con el proveedor para la instalación de un aditamento para alarmas para el secado	Mantenimiento Producción
Flujo de Aire adecuado	Secado	Un flujo de aire menor puede repercutir en un mal secado	Baja presión del aire. Variación en el ajuste de parámetros. Falta de capacitación del personal	9	5	1	45	Revisión constante del ajuste de parámetros en el sistema y registrarlo documentalmente, capacitación y evaluación constante del personal	Mantenimiento Producción

Tabla 7. Continuación Implementación del FMEA en los puntos críticos de operación de un bombo perforado para el proceso de recubrimiento de tabletas.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)									
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades
Temperatura de aire de salida	Calentamiento inadecuado de los núcleos	Los núcleos pueden no calentarse adecuadamente y por lo tanto la suspensión de recubrimiento puede no adherirse a los núcleos	Configuración inadecuada de los parámetros. Defecto de fabricación. Falta de capacitación del personal.	9	6	1	54	Revisión constante del ajuste de parámetros en el sistema y registrarlo documentalmente, capacitación y evaluación constante del personal	Mantenimiento Producción
Tiempo de rotación y Tiempo de Paro de rotación del bombo	Tiempos de rotación	Si no se establecen los tiempos de rotación ni los de paro de rotación, las tabletas pueden presentar una erosión	Configuración inadecuada de los parámetros. Falta de capacitación del personal.	9	4	6	216	Revisión constante del ajuste de parámetros en el sistema y registrarlo documentalmente, capacitación y evaluación constante del personal	Mantenimiento Producción
Velocidad de rotación	Rotación de los núcleos	Si la velocidad no es adecuada, los núcleos se erosionan, se desgastan los bordes o problemas de pegado entre los núcleos recubiertos, variaciones de color entre tabletas	Configuración inadecuada de los parámetros. Falta de capacitación del personal.	9	4	6	216	Revisión constante del ajuste de parámetros en el sistema y registrarlo documentalmente, capacitación y evaluación constante del personal	Mantenimiento Producción

Tabla 7. Continuación Implementación del FMEA en los puntos críticos de operación de un bombo perforado para el proceso de recubrimiento de tabletas.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)									
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades
Pulverizado de la suspensión de recubrimiento	Aplicación de la suspensión de recubrimiento	Problemas tales como mal ajuste de la presión de aire de pulverizado, volumen de pulverizado, tiempos de pulverizado y carga de pulverizado pueden generar un proceso de recubrimiento deficiente y el producto puede presentar inconformidades	Configuración inadecuada de los parámetros. Falta de capacitación del personal.	9	6	6	324	Revisión constante del ajuste de parámetros en el sistema y registrarlo documentalmente, capacitación y evaluación constante del personal	Mantenimiento Producción
Funcionamiento de deshumidificador	Variación de humedad en el interior del bombo	Si la humedad no se controla en el interior del bombo, se puede generar inestabilidad del producto	Problemas de instalación de la máquina.	10	5	2	100	Verificación de la correcta instalación de la máquina y ajuste del deshumidificador y documentarlo	Mantenimiento Producción
Tuberías en las que fluyen agua purificada, aire comprimido y vapor	Uniones con soldadura	Si los cordones de soldadura no están bien hechos en las uniones o no son del material adecuado, pueden ser un foco de contaminación microbológica y química	Uso de soldadura de acero inoxidable de grado diferente a lo necesario para el cliente.	10	5	5	250	Solicitar al proveedor la documentación (certificados) que demuestre que la soldadura es la adecuada para el contacto con el producto. Adaptación de sistema CIP (Cleaning in Place)	Mantenimiento Producción

Tabla 7. Continuación Implementación del FMEA en los puntos críticos de operación de un bombo perforado para el proceso de recubrimiento de tabletas.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)									
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades
Suministro de energía para toda la máquina	Variación en el suministro de energía	Puede haber fallas en la máquina si el equipo es conectado a una tensión distinta a la establecida	Errores en la instalación de la máquina. No se cuenta con el suministro de energía eléctrica adecuado.	10	2	2	40	El proveedor debe entregar diagramas eléctricos que describan la instalación de la máquina a la energía eléctrica. Adaptación de reguladores que controlen la entrada y salida de voltaje	Mantenimiento Producción
Identificación de tuberías	Error en el suministro de medios críticos (agua purificada, aire comprimido, vapor)	Si no identifican las tuberías, las tomas de uso pueden ser erróneas y ocasionar errores en el proceso de recubrimiento y en el peor de los casos, fallo en la máquina	No se cuenta con diagramas de tuberías	10	1	4	40	Verificar la correcta conexión de las tuberías del área trabajo con las tuberías de la máquina de acuerdo a un diagrama de instalación. Registra esta actividad documentalmente mediante checklist	Mantenimiento Producción
Sistema de cómputo y software adecuado para controlar los parámetros de recubrimiento y limpieza	Sistema de cómputo y software inadecuado	Si la máquina a través de su sistema de cómputo y software no es capaz de controlar e introducir los parámetros, la máquina y el producto estarán en riesgo de sufrir un daño e inconformidades respectivamente	Defectos en el sistema de cómputo y/o software. Operatividad del sistema de cómputo y/o software reducida. Incompatibilidades de sistema operativo	10	5	2	100	Verificar el correcto funcionamiento del sistema de cómputo y/o software a través de un "Parameter List" proporcionado por el proveedor. Verificar el sistema operativo de la máquina	Mantenimiento Producción Área de Sistemas Informáticos

Tabla 7. Continuación Implementación del FMEA en los puntos críticos de operación de un bombo perforado para el proceso de recubrimiento de tabletas.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)									
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades
Sistema de cómputo de la máquina con registro de inicio y fin de sesión para identificar a usuarios (nombre de usuario y contraseña)	Falta de autenticación de usuarios	Si no se identifica a los usuarios, no es posible trazar la actividad de los usuarios en la máquina. Si no se delimita el inicio de sesión, cualquiera puede modificar los parámetros establecidos para la producción	Falta de definición de usuarios por parte de un administrador	10	2	4	80	Verificar que se definan usuarios para el registro de actividades por usuario	Mantenimiento Producción Área de Sistemas Informáticos
Alarmas visuales y sonoras en caso de que los parámetros estén fuera de rango	Ausencia de alarmas	Si no existen alarmas visuales y sonora en caso de que los parámetros se salgan de rango, se puede poner en riesgo la operatividad del equipo, la calidad del producto y la seguridad del personal	Mal funcionamiento de alarmas visuales y/o sonoras. Falta de configuración de alarmas visuales y/o sonoras	10	5	5	250	Verificar el funcionamiento de alarmas visuales y/o sonoras durante la calificación de operación Verificar la configuración de alarmas visuales y sonoras mediante la modificación de valores permitidos en la configuración de un proceso de prueba.	Mantenimiento Producción Seguridad
Diálogos y mensajes del sistema de cómputo y manuales deben estar en español	Errores de interpretación	Si los diálogos y mensajes del sistema de cómputo y manuales no están en español, se puede poner en riesgo la operatividad del equipo, la calidad del producto y la seguridad del personal	No hay una configuración del idioma en el sistema de cómputo	10	2	1	20	Verificar que todos los mensajes y diálogos del sistema de cómputo se visualicen en español	Mantenimiento Producción Seguridad

Tabla 7. Continuación Implementación del FMEA en los puntos críticos de operación de un bombo perforado para el proceso de recubrimiento de tabletas.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)									
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades
Almacenamiento de datos de producción (incluyendo paros, fallas, alarmas, cambios de parámetros) en una base de datos para la trazabilidad de lotes	Falta de registros de parámetros	Si los parámetros de proceso no son almacenados, puede perderse el ajuste de la máquina y datos de la producción	No existe una copia de seguridad. Fallas en la función de almacenamiento.	10	4	8	320	Verificar que el equipo cuente con una función que genere una copia de seguridad y funcione de manera correcta	Mantenimiento Producción Área de Sistemas Informáticos
Permanencia de los datos de producción después de un corte de energía eléctrica	Eliminación de los datos de producción después de un corte de energía eléctrica	Si los datos de proceso no se resguardan después de un corte de energía, se pierden los parámetros de ajuste y datos de producción	No contar con un sistema de autoresguardo en caso de un corte de suministro de energía.	10	5	7	350	Verificar que se cuente con un sistema de resguardo automático continuo. Verificar la integridad de datos después de un corte de energía eléctrica	Mantenimiento Producción Área de Sistemas Informáticos
Impresión de reporte	Falta de función para imprimir un reporte de producción	Si no se realiza un enlace entre la máquina y una impresora, no se podrán imprimir reportes del proceso completo de producción (incluyendo proceso de limpieza)	No hay comunicación entre la impresora instalada y la máquina.	10	5	2	100	Verificar la correcta comunicación entre la impresora instalada y la máquina. Verificar la impresión de cada una de las etapas de producción	Mantenimiento Producción Área de Sistemas Informáticos

Tabla 7. Continuación Implementación del FMEA en los puntos críticos de operación de un bombo perforado para el proceso de recubrimiento de tabletas.

Análisis Modal de Fallas y Efectos (FMEA)									
Etapa	Modo de Fallo	Efecto de Fallo	Causa	S	O	D	NPR	Acción Correctiva	Responsabilidades
Paro de emergencia	No realizar el paro de emergencia	Si la máquina no puede realizar el paro de emergencia, se puede poner en riesgo la integridad del operador, de la máquina y del producto que se esté procesando	Ausencia de paro de emergencia. Funcionamiento incorrecto del paro de emergencia.	10	3	9	270	Verificar que la máquina cuente con botones para paros de emergencia y su correcto funcionamiento. Efectuar mantenimiento de la máquina de acuerdo a lo establecido por el proveedor	Mantenimiento Producción Seguridad

4.1 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a las tablas de FMEA se puede ver que existe una gran variedad de parámetros o puntos críticos que influyen en la operación de un bombo, en un proceso de recubrimiento y finalmente en la calidad del producto final que será destinado al paciente.

Los valores que fueron asignados a cada uno de los modos de fallo que se encontraron en distintas etapas, permitieron ver aquellos que requieren prioridad. Algo que se debe destacar es que algunos casos tuvieron valores de severidad altos y valores de ocurrencia y detectabilidad bajos que en primera instancia mostraron qué tan grave podía ser el modo de fallo; sin embargo, también se obtuvieron valores de severidad bajos con valores de ocurrencia altos, y aunque el valor del NPR sea bajo, no significa que sea menos importante, dado que niveles de ocurrencia altos indican que es factible que en un futuro esa severidad baja, se convierta en alta y genere un problema mayor que afecte la operación de un equipo, la calidad de un producto y lo más grave, la salud del paciente. Así mismo, se debe tener un ciclo de revisión periódica del FMEA a fin de reanalizar el índice de riesgo que puede ocasionar un fallo y comparar con las acciones aplicadas para verificar si dichos modos de falla son prevenidos con las acciones de mantenimiento periódicas o de lo contrario, se debe generar un nuevo FMEA para generar nuevas acciones que permitan prevenir un fallo.

Con la elaboración de este trabajo se puede ver que el FMEA es una herramienta bastante útil que involucra una revisión detallada de procesos con un alto riesgo y al mismo tiempo permite identificar las mejoras que son necesarias para disminuir el riesgo de presentar eventos no deseados.

Este método cuenta con una serie de instrucciones detalladas para llevar a cabo el análisis de riesgo, además de que promueve un pensamiento sistemático acerca de la seguridad de los procesos, en este caso, farmacéuticos. Cabe mencionar

que esta herramienta comenzó a utilizarse en otras industrias para evaluar la seguridad de algunos sistemas, pero se vio la necesidad de ser implantado en las instituciones u organizaciones que involucran a la salud, como el caso de la industria farmacéutica donde es utilizado para evaluar y mejorar las actividades involucradas en la fabricación de medicamentos destinados a pacientes humanos y veterinarios.

Para el caso particular de este trabajo, se buscó que el FMEA tuviera una orientación a la predicción de resultados adversos originados por fallos en uno de los equipos más comúnmente utilizados para el proceso de recubrimiento de tabletas; es decir, un bombo perforado.

Aunque el FMEA es una herramienta sencilla, es necesario utilizarla con bastante cuidado e inteligencia de manera que podamos revelar cualquier posible peligro potencial, por mínimo que sea, y así poder mitigarlo. Un FMEA bien estructurado debe reunir un equipo de trabajo bastante organizado y contar con un líder o moderador para estudiar las situaciones problemáticas y haya una mayor identificación posible de riesgos al estar involucradas distintas áreas que permitan visualizar riesgos que a otras áreas les es más complicado detectar, de esta forma se pueden obtener resultados más objetivos. No obstante, el equipo de trabajo reunido debe tener el suficiente conocimiento sobre el proceso analizado y sobre todo, en la metodología FMEA para que una vez que se han encontrado los peligros potenciales, se establezcan las acciones correctivas pertinentes para solucionar los problemas en cuestión. Para lo anterior, se debe contar con un sistema de acciones correctivas y preventivas bien diseñado para aplicar dichas acciones de una manera efectiva y sean una fuente confiable de datos de calidad en tiempo y forma.

Finalmente lo que se busca al utilizar esta herramienta es mejorar; o bien, cuidar la calidad del producto procesado en el bombo perforado.

Cada una de las acciones correctivas a implementarse, como cualquier actividad planificada, deben ser asignadas a un responsable de la misma forma en que también ese responsable debe establecer una fecha compromiso para la implementación de las acciones correctivas y/o preventivas respectivamente. Toda acción correctiva debe ir bien fundamentada y es por eso, que esta herramienta de análisis de riesgo a través de un Número de Prioridad de Riesgo (NPR) que considera índices de severidad, ocurrencia o frecuencia y detectabilidad y es calculado para cada modo de fallo y su efecto resultante, nos permite asignar las prioridades de acciones correctivas para prevenir un posible evento no deseado. Sin embargo, el valor del NPR no significa que sea un dato determinante, pues se debe de ir más allá de dicho valor ya que podemos tener un valor de NPR bajo pero quizá la ocurrencia es muy alta y es ahí donde tenemos que empezar a atacar el problema sin importar el valor bajo del NPR; como pudimos ver en distintos modos de fallo de nuestro análisis.

Si bien, el FMEA nos proporciona una guía sencilla de pasos, esto no quiere decir que siempre deban seguirse al pie de la letra, ya que siempre será factible que cualquier paso de los establecidos por la metodología pueda sufrir algún cambio por las partes involucradas, siempre y cuando no se pierda la esencia del FMEA, de tal forma que podamos identificar con mayor claridad la causa raíz o fuente de falla y así eliminarlo a través de un pensamiento más crítico y objetivo.

Todo análisis de riesgo debe tener una visión muy amplia del proceso en cuestión; para este caso en particular, también debemos visualizar los riesgos desde el punto de vista documental, toda acción debe estar debidamente documentada de manera que se tenga un historial que nos permita monitorear de manera continua los peligros potenciales que pudiesen presentarse en el transcurso de un proceso.

Es importante destacar que el hecho de utilizar una herramienta de análisis de riesgo, no implica que no se pueda apoyar en técnicas básicas de análisis de

fallos, pues para el caso del FMEA podemos utilizar como apoyo un diagrama de Ishikawa o también denominado de causa y efecto.

5 Conclusiones

Como bien se planteó en un principio, el objetivo de este trabajo fue describir de manera general el proceso de la gestión de riesgos y aplicar la herramienta FMEA en un equipo utilizado en un proceso de la industria farmacéutica, en este caso, un bombo perforado.

Es por eso que se tuvieron que identificar etapas que fueran críticas para la operación y de manera consecuente para el proceso de recubrimiento de tabletas para así, mediante el uso del FMEA, evaluar con el cálculo del NPR, la acción necesaria a tomar para una prevención oportuna de una posible consecuencia que puede llegar a ser fatal.

Es así como finalmente se pudo entender el proceso general de administración o gestión de riesgos y su implementación en la industria farmacéutica; específicamente en un bombo perforado utilizado en el proceso de recubrimiento de tabletas.

De una gama de herramientas para efectuar un análisis de riesgo, se decidió utilizar el FMEA para la evaluación de puntos críticos que son clave en la operación de un bombo perforado. De la misma forma, se concluye que al utilizar la herramienta FMEA se sigue todo el proceso general de la gestión de riesgos que establece la ICH mediante la guía Q9; es decir, desde la valoración, control, revisión y comunicación del riesgo para finalmente decidir qué acciones preventivas o correctivas se deben tomar para mitigar el peligro encontrado y su riesgo asociado. La gestión de riesgos es un proceso que finalmente puede ser aplicado a distintos tipos de industria y no sólo a una en específico, es decir, en cualquiera en que los riesgos estén presentes.

Los riesgos son parte de la vida diaria y en la industria farmacéutica es imperativo que se identifiquen y se gestionen de tal manera que clientes, pacientes y profesionales de la salud reciban medicamentos seguros y efectivos.

6 Bibliografía

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059-2006-SSA1, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicada a la fabricación de medicamentos.
2. FDA, 2004. Risk-Based Method for Prioritizing CGMP Inspections of Pharmaceutical Manufacturing Sites- A Pilot Risk Ranking Model.
3. O'Donnell, Kevin. The development of a Quality Risk Management solution designed to facilitate compliance with the risk-based qualification, validation and change control GMP requirement of the EU. Dublin: Dublin Institute of Technology, 2007.
4. Agalloco, J., J.C, Frederick. Validation of Pharmaceutical Processes. Third Edition, Informa Healthcare, USA, 2008.
5. Rodríguez-Pérez, J. Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry. American Society for Quality, Quality Press, Wisconsin, USA. 2012.
6. ICH History. <http://www.ich.org/about/history.html>
7. ICH. <http://www.ich.org/guidelines/Q9/Principles>
8. Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de uso humano y veterinario. Agencia Española de Medicamentos. Madrid, España, 2002.
9. MHRA. A Guide to Supply Chain Risk Management for the Pharmaceutical and Medical Device Industries and their Suppliers. The Chartered Quality Institute. United Kingdom, 2010.
10. Pérez-Flores, R. Administración del riesgo: aplicación de un AMEF en un proceso farmacéutico. Facultad de Química, UNAM, 2009.
11. Frank, T, et.al. Quality Risk Management Principles and Industry Case Studies. The Pharmaceutical Quality Research Institute Manufacturing Technology Committee. USA, December, 2008.
12. ISO. <http://www.iso.org/iso/home/standards/iso31000.htm>

13. ISO. IEC 31010:2009.
http://www.inmetro.gov.br/download/wac/painel_1/7th_inter_conf_brazil_2012_may_2012_presentation.pdf
14. NASA. Risk Management Tools. Langley Research Center. Virginia, USA. 2000. <http://www.hq.nasa.gov/office/codeq/risk/docs/rmt.pdf>
15. Rausand, M. System Analysis: Failure Modes, Effects and Criticality Analysis, Chapter 3: System Reliability Theories: Models, Statistical Methods and Applications. Second Edition, 2003. <http://frigg.ivt.ntnu.no/ross/slides/fmeca.pdf>
16. Product Quality Research Institute. Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP). Risk Management Training Guides. Virginia, 2008 http://www.pqri.org/pdfs/MTC/HACCP_Training_Guide.pdf
17. Dunjo, J. Hazard and Operability (HAZOP) Analysis. A literature review. Journal of Hazardous Materials. Volume 173, Issues 1-3, January 2010. Pp: 19-32
18. Rausand, M. Risk Assessment: Preliminary Hazard Analysis (PHA). <http://frigg.ivt.ntnu.no/ross/risk/slides/pha.pdf>
19. Bestratén, M. Análisis Modal de Fallos y Efectos. AMFE. Nota Técnica de Prevención 679, Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo
20. Departamento de Promoción Económica de Vizcaya, España. AMFE: Análisis Modal de Fallos y Efectos. Librería Hor Dago. <http://blog.pucp.edu.pe/media/avatar/665.pdf>
21. Villacourt, M. Failure Mode and Effect Analysis (FMEA): A guide for continuous improvement for the semiconductor equipment industry. Sematech. Albany, NY. 2002
22. Ford Design Institute. Failure Mode and Effects Analysis. FMEA Handbook (with robustness linkages). Dearborn, Mi. 2004
23. The International Marine Contractors Association. Guidance on Failure Modes & Effects Analyses (FMEAs). IMCA M 166, 2002. <http://www.imca-int.com/media/73361/imcam166.pdf>

24. Product Quality Research Institute. Failure Modes and Effects Analysis Guide. Risk Management Training Guides. Virginia, 2008.
http://www.pqri.org/pdfs/MTC/FMEA_Training_Guide.pdf
25. Fundación Iberoamericana para la Gestión de la Calidad (Fundibeq). Análisis Modal de Fallos y Efectos (A.M.F.E).
<http://www.fundibeq.org/opencms/export/sites/default/PWF/downloads/galleria/methodology/tools/amfe.pdf>
26. Institute for Healthcare Improvement. Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) Massachusetts, USA. 2004.
http://intranet.uchicago.edu/quality/FailureModesandEffectsAnalysis_FMEA_1.pdf
27. Glodek, M., Liebowitz, S., et.al. Process Robustness- A PQRI White Paper. Pharmaceutical Engineering, Vol. 26, No. 6. December, 2006