



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA

INGENIERÍA QUÍMICA – SISTEMAS DE CALIDAD

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA:
UN ENFOQUE DE ANÁLISIS DE RIESGOS

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:

FANNY LIZBETH LEDESMA RODRÍGUEZ

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES:

DRA. OLVERA TREVIÑO MARÍA DE LOS ÁNGELES
FACULTAD DE QUÍMICA



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: DR. SÁMANO CASTILLO JOSÉ SABINO

Secretario: M. C. ALPÍZAR RAMOS MARÍA DEL SOCORRO

Vocal: DR. BARRAGÁN OCAÑA ALEJANDRO

Primer Suplente: I.Q. BARAJAS Y PONCE DE LEÓN CARLOS O.

Segundo Suplente: DRA. OLVERA TREVIÑO MARÍA DE LOS ÁNGELES

Lugar o lugares donde se realizó la tesis: LABORATORIO DE METROLOGÍA,
EDIFICIO F. FACULTAD DE QUÍMICA, C.U. 562-23899 ext. 44413

TUTOR DE TESIS:

NOMBRE:

FIRMA

Índice

Contenido	Pág.
Resumen	7
INTRODUCCIÓN	9
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
Hipótesis	14
CAPÍTULO I. Generalidades de la gestión de riesgos	
1.1 Antecedentes	15
1.2 Sistematización	23
1.2.1 Sistema de Gestión de Riesgos (ISO 31000:2009)	25
1.2.2 Marco de referencia (Framework)	29
1.2.3 Consideraciones importantes para el establecimiento de un marco de referencia (framework)	30
1.2.4 Requisitos del sistema de gestión de riesgos	33
1.2.5 Elementos del sistema de gestión de riesgos	34
1.2.6 Proceso de gestión de riesgos	35
1.2.6.1 Evaluación de riesgos	36
1.2.6.2 La evaluación de riesgos y sus implicaciones	41
CAPÍTULO II. Gestión de riesgos de calidad del sector farmacéutico	
2.1 Normativa de la gestión de riesgos de calidad	43
2.1.1 Gestión de riesgos de calidad en industria farmacéutica	45
2.1.2 Gestión de riesgos de calidad if en México	48
2.1.3 Otras normativas aplicables al sector farmacéutico	51
2.1.3.1 ICH Q9. Gestión de riesgos de la calidad	51
2.1.3.2 ICH Q10. Sistema de calidad farmacéutico	52
2.1.3.3 Calidad desde el diseño	53
2.1.3.4 Reporte técnico 981	54
2.2 Gestión de riesgos de calidad en el laboratorio de control analítico	56
2.2.1 Los métodos de análisis/métodos de prueba en LAC	59
CAPÍTULO III. Validación de métodos analíticos	

3.1 Definición de validación	65
3.2 Validación de métodos analíticos	69
3.3 Importancia de la validación de métodos de analíticos	74
3.4 Proceso de validación de métodos analíticos	76
3.5 Parámetros de desempeño	77
CAPÍTULO IV. Metodología propuesta para una gestión de riesgos	
4.1 Metodología	84
4.1.1 Establecimiento del contexto de un LCA	85
4.1.2 Definición del proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos	86
4.1.3 Aplicación del proceso de gestión de riesgos al proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos.	86
4.1.4 Identificación de riesgos	87
4.1.5 Análisis de riesgos	88
4.1.6 Estimación de riesgos	88
4.2 Tratamiento de riesgos identificados en el proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos	88
4.3. Caso práctico: metodología basada en una gestión de riesgo con aplicación al proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos	89
CONCLUSIONES	124
Referencias bibliográficas	126

Índice de figuras	Pág.
Figura 1. Requisitos del sistema de gestión de riesgos	33
Figura 2. Diagrama de proceso de gestión de riesgos	38
Figura 3. El proceso de validación de métodos	76
Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos	91
Figura 5. Matriz de riesgos	113

Índice de tablas	Pág.
Tabla 1. Principios de la Gestión de Riesgos.	28
Tabla 2. Definiciones del concepto validación ISO 9000, ISO/IEC 17025 y VIM.	68
Tabla 3. Entorno de un laboratorio de control analítico.	90
Tabla 4. Elementos de entrada y de salida en el proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos.	93
Tabla 5. Actividad 1: identificar la necesidad de uso del método.	95
Tabla 6. Actividad 2: definir un plan de desarrollo del método.	96
Tabla 7. Actividad 3: desarrollo del método, elaborar un procedimiento de prueba.	97
Tabla 8. Actividad 4: desarrollar un protocolo de validación (definir el procedimiento de validación).	98
Tabla 9. Actividad 5: definir aplicación, objetivo y alcance del método analítico desarrollado.	99
Tabla 10. Actividad 6: establecer parámetros de desempeño y criterios de aceptación.	99
Tabla 11. Actividad 7: definir experimentos de validación.	100
Tabla 12. Actividad 8: verificación y calificación de equipos, materiales, estándares y reactivos.	101
Tabla 13. Actividad 9: ejecutar pruebas de validación.	102
Tabla 14. Actividad 10: ajustar (si es necesario) parámetros de desempeño/criterios de aceptación.	103
Tabla 15. Actividad 11: ejecutar la validación por completo.	103

Tabla 16. Actividad 12: desarrollar el procedimiento normalizado de operación para ejecución de método analítico de rutina.	104
Tabla 17. Actividad 13: definir parámetros de verificación continua.	104
Tabla 18. Actividad 14: definir tipo y frecuencia para ejecución de pruebas de adecuabilidad de sistema y/o de control analítico para una verificación de rutina.	105
Tabla 19. Actividad 15: documentar experimentos y aprobación del reporte final de validación.	106
Tabla 20. Aspectos de riesgos identificados	107
Tabla 21. Factor de riesgo: ocurrencia	108
Tabla 22. Criterios de detección del factor de ocurrencia de fallo	109
Tabla 23. Factor de riesgo: severidad	110
Tabla 24. Criterios de riesgo del factor severidad	111
Tabla 25. Análisis de efectos y modos de fallas de un proceso validación de métodos analíticos fisicoquímicos.	115
Tabla 26. Tratamiento para riesgos potenciales identificados	123

Resumen

A raíz de los constantes cambios de índole global que la regulación farmacéutica ha sufrido en los últimos años; su consecuente armonización ha traído consigo el reto por contar con sistemas que muestren integración, para dar cumplimiento a requisitos estandarizados a nivel local, en México. Los requisitos incluidos en la NOM-059-SSA1-2015, tales como, la implementación de un sistema de gestión de riesgos es un ejemplo que muestra la influencia de estándares internacionales.

El auge de la implementación del sistema de gestión de riesgos se explica en el capítulo 1, donde se abordan las generalidades que enmarcan esta práctica, a partir del entendimiento de su origen como proceso de evaluación de riesgos, hasta su sistematización y formalidad reflejada en distintos estándares de organismos internacionales que demuestran una tendencia de su uso integrado a los sistemas de gestión de calidad.

Cada vez es más frecuente consultar normas y recomendaciones publicadas para la implementación de un sistema de gestión de riesgos de calidad. Los laboratorios de control de calidad, al ser parte del sistema de gestión de calidad, deben corresponder con la confiabilidad de que los procesos constatan la seguridad del producto. Lo anterior, determina la necesidad de contar con herramientas que permitan eliminar fuentes potenciales de riesgos, por ello en el capítulo 2 se aborda la influencia de la gestión de riesgos de calidad en estos sitios, en pro de su mejora.

De manera específica, el capítulo 3 menciona al proceso de validación de métodos analíticos. Este proceso tiene la finalidad de asegurar la confiabilidad en los métodos que son

ejecutados para dar fe de la calidad, seguridad y eficacia de los productos. En aras de practicar la mejora continua, bajo la tendiente influencia de la gestión de riesgos; el presente trabajo sugiere la utilización práctica de la guía ISO 31000 aplicada al proceso de validación de métodos analíticos.

A través de una metodología, que dé cumplimiento a los requisitos que establece un sistema de gestión de riesgos; se pretende identificar, analizar y ponderar los riesgos que inherentemente afectan a la validación de métodos analíticos. En el capítulo 4 se describe la metodología propuesta basada en el uso de técnicas de evaluación de riesgos, que consistió en la identificación de riesgos a través de cuestionario, un análisis de modos y efectos de fallas, además del uso de una matriz de riesgos; aplicada al caso práctico del proceso de validación de métodos fisicoquímicos.

Palabras clave:

Gestión de riesgos de calidad, validación de métodos analíticos, análisis de efectos y modos de fallas, riesgo, ciclo de vida de producto.

INTRODUCCIÓN

La normatividad en México establece los requisitos mínimos que deben cumplirse para la fabricación de un producto o prestación de servicio en el país. Se deriva de un conjunto de leyes y reglamentos que obligan a productores, fabricantes y prestadores de servicio, a cumplir con estándares creados a partir de la caracterización del producto o servicio. Las normas pueden ser de dos clases: normas oficiales mexicanas (NOM), de carácter obligatorio; y normas mexicanas (NMX) utilizadas como guía de recomendación que apoya el cumplimiento de requisitos. Ambos tipos de normas son publicadas en el Diario oficial de la federación (DOF), previo análisis de estas, y cuentan con una vigencia determinada. Los organismos de normalización, la Dirección general de normas (DGN), así como las dependencias pertinentes, son quienes comúnmente se encargan de crear o adoptar y someter los proyectos utilizados para emitir o modificar las 'Normas'.

Existen normas oficiales mexicanas con aplicabilidad práctica a la Secretaría de salud (SSA). De ellas, algunas son responsabilidad de la Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS). Son elaboradas por el Comité consultivo nacional de normalización de regulación y fomento sanitario. En ellas se establecen las reglas, especificaciones, atributos, directrices, características o prescripciones aplicables a un producto, proceso, instalación, sistema, actividad, servicio o método de producción u operación, así como aquellas relativas a terminología, simbología, embalaje, marcado o etiquetado y las que se refieran a su cumplimiento o aplicación en materia de control y fomento sanitario.

En el caso particular de los medicamentos, la industria farmacéutica mexicana está regida por la NOM-059-SSA1-2015-Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. En ella se describen los requerimientos que garantizan la calidad de los productos farmacéuticos destinados para consumo humano. La vigilancia del cumplimiento de esta norma es responsabilidad de la COFEPRIS. Es de carácter obligatorio y aplicable a todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos. Respetar los lineamientos de esta norma es importante, porque permite a la población tener plena confianza en que todo medicamento fabricado y/o distribuido en el país, es de la calidad, seguridad y eficacia necesaria, para brindar a los consumidores, una mejor calidad de vida.

Como resultado de la tendencia por incorporar estándares internacionales, derivada de la implicación de globalización de mercados, la última versión de la NOM-059-SSA1-2015 plantea una actualización adaptativa a estándares de orden mundial. La razón, lograr una armonización con los requerimientos de otros países. Esta actualización demuestra la gran influencia de guías de organismos internacionales reconocidos, como son el Technical report 981 emitido por la Organización mundial de la salud (OMS), la guía sobre el proceso de validación de la Food and Drug Administration (FDA), el estándar ISO 31000 emitido por International Organization for Standardization (ISO) y la bien conocida ICH Q9 emitida por la International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH).

La actual versión de la NOM-059-SSA1-2015, cuenta con el establecimiento de un sistema de gestión de riesgos de calidad (GRC) en la industria farmacéutica, cuyo objetivo es mantener un estricto control preventivo sobre cualquier peligro que pudiera afectar

significativamente la calidad de los productos farmacéuticos. Por esto, resulta evidente que la gestión de riesgos está tomando gran importancia sobre la calidad farmacéutica, hoy en día en México, en el que un sistema de GRC, logre asegurar la calidad de los medicamentos.

Uno de los antecedentes principales en la armonización de guías para la implementación de GRC, es la ICH Q9. De manera puntual, se considera que una GRC contribuye con la investigación de fuera de especificaciones, causas raíz y acciones correctivas por ejecutar, por mencionar algunas. Otras guías recientes, como el Reporte técnico que, en su anexo 2, sugiere que una GRC brinda soporte a las acciones derivadas de fuera de especificación, a la transferencia de métodos, establecimiento de periodo de reanálisis y periodo de caducidad, entre otros. Lo anterior sugiere que el hecho de integrar un enfoque preventivo, tanto en el proceso de fabricación, como en la demostración de calidad, es el fin común que pretende alcanzar una GRC a través del seguimiento de cualquiera de las guías mencionadas. Esto evoca implícitamente el aseguramiento de la calidad mediante el mantenimiento de un control previo, en progreso y posterior a un proceso de fabricación. Resulta evidente que la contribución de un control de calidad es la fuente inicial que da fe de que los procesos se desarrollan bajo estándares de calidad. Es mediante este control de calidad que se genera la base documental para evidenciar la trazabilidad de la calidad de un producto, razón por la que hoy requiere de beneficiarse con la integración de GRC.

Al considerar, como punto de partida, que los métodos de análisis son la base para tener la evidencia trazable que determina la calidad de los medicamentos; es pertinente el objetivo de consolidar la aseveración de que estos son lo suficientemente robustos, para dar

cumplimiento al propósito para el que fueron desarrollados; por ello, se pretende dar cabida a la inclusión de una GRC particular sobre la gestión de los métodos analíticos. Por tanto, ¿qué tan confiables son los resultados analíticos?, ¿cuáles son los riesgos más comunes durante la ejecución de los métodos de análisis?, ¿se cuenta con un proceso estándar para la creación de métodos de análisis? estas interrogantes, ponen en la mira el escrutinio del proceso que otorga legalidad al cumplimiento de la finalidad de uso para la que los métodos de análisis han sido creados.

Propiamente, un laboratorio de control de calidad (en adelante LAC), es el responsable del manejo del control de la calidad. Mediante la ejecución de análisis precisos, se ofrece la garantía de que los resultados derivados de estos análisis son enteramente confiables. El interés por mejorar la comprobación de efectividad de métodos analíticos detona la oportunidad de analizar, bajo un enfoque de riesgos, el desarrollo de la fuente de trabajo: los métodos de análisis. Por ello, es necesario mirar hacia el proceso de validación de métodos de análisis. Este proceso, si bien ha sido detallado en diversas guías, aún no se ha convertido en requerimiento estandarizado publicado en normas específicas o estándares comunes de índole regional o global. Hecho que lo hace susceptible de riesgos que afecten el desarrollo de los métodos de análisis, y que deberían ser controlados con la finalidad de afianzar que los resultados que de éstos deriven, son fuente indiscutiblemente confiable de información. Además, brindan orientación metodológica para contribuir al establecimiento de un proceso efectivo de prácticas de validación de métodos analíticos.

El presente trabajo, aborda el proceso de validación de métodos analíticos, desde un enfoque de riesgos. Esta visión permite, de manera proactiva, promover la mejora del proceso

de validación, desde una perspectiva preventiva, basada en el modelo de Gestión de riesgos ya impuesto desde la publicación de la ICH Q9, bajo la directriz de la ISO 31000, para dar lugar a un modelo preventivo específico de validación de métodos de análisis.

Objetivo general

- Proponer una metodología que facilite el cumplimiento de los requisitos mínimos establecidos en ISO 31000, que les permita a los laboratorios de control analítico, identificar y controlar fuentes de riesgo inherentes al proceso de validación de métodos analíticos.

Objetivos específicos

- Identificar los riesgos potenciales que afectan el desempeño del proceso de validación de métodos analíticos.
- Realizar un análisis de los riesgos identificados mediante el uso de herramientas propuestas en ISO 31010, como son, matriz de riesgos y análisis de efectos y modos de fallas (FMEA).
- Proponer acciones para controlar, minimizar y/o mitigar los riesgos identificados.

Hipótesis

La integración de un sistema de gestión de riesgos promueve la mejora de procesos a través del uso de herramientas que dan cumplimiento a los requerimientos ISO 31000; una metodología basada en técnicas establecidas de evaluación de riesgos podrá identificar,

analizar y ponderar los riesgos involucrados en el proceso de validación de métodos analíticos; como parte de su mejora continua.

CAPÍTULO I

Generalidades de la gestión de riesgos

1.1 Antecedentes

La vida por sí misma, está llena de diversas clases de peligro. Día con día, distintos eventos indeseados suelen ocurrir sin previo aviso, sin importar las circunstancias ni las consecuencias. Ya sea por la aparición de fenómenos físicos, problemas ambientales o diversos percances sobre los cuales se ha señalado cualquier tipo de pérdida, el tema de los riesgos ha existido siempre como una preocupación de índole mundial.

De la misma forma en la que cualquier individuo busca sobrevivir, también las empresas u organizaciones han fijado su atención en buscar la resolución de problemas diversos, como son: financieros, innovación y tecnología, entre otros. En primera instancia, para permanecer en el mercado, seguido del gran interés por un rápido crecimiento que cumpla con los estándares financieros, tecnológicos y de rentabilidad que les permitan trascender en tiempo, con excelencia en el servicio, producto o proceso que ofrecen.

De antemano, es bien sabido que no existe una manera efectiva para que personas o empresas puedan evitar eventos indeseados y/o desconocidos. Mucho menos, tener el control absoluto del momento o el lugar dónde se presenten incidentes. Pese a la persistencia de tal incertidumbre, a lo largo de los años se ha logrado reunir el conocimiento empírico para el manejo de aquellas situaciones que causaron pérdidas humanas y/o financieras graves. Este

legado se ha consolidado como la base de una nueva filosofía al tratar de prevenir, en la medida de lo posible, la ocurrencia de algunos eventos indeseados; ha dado lugar a la difusión y promoción de lo que podría denominarse, una cultura de prevención de riesgos.

Anteriormente, la simple conceptualización del término “riesgo”, se consideraba un evento subjetivo e intangible, percibido sólo a través de sus efectos negativos. Empero, el concepto actual de “riesgo”, acapara la atención de muchos investigadores; se ha modificado con el tiempo, y muestra variabilidad según la perspectiva disciplinar desde la cual se aborde. Según Cardona (2001), cuenta con tres aspectos importantes, en cualquier perspectiva: la eventualidad, las consecuencias y el contexto, comunes en todas ellas. A continuación, se enuncian algunas definiciones del término “riesgo”, derivadas de diversas fuentes:

Por **riesgo** se entiende la probabilidad de que se desencadena un determinado fenómeno o suceso que, como consecuencia de su propia naturaleza o intensidad y la vulnerabilidad de los elementos expuestos puede producir efectos perjudiciales en las personas o pérdidas de bienes. En el lenguaje común por riesgo cabe también entender el fenómeno, suceso o actividad humana, susceptible de producir daños en personas y/o bienes. (Dirección general de protección civil, ministerio del interior (s. f.) [definición de riesgo]).

“El **riesgo** se define como la probabilidad de que se produzca un resultado adverso, o como factor que aumenta esa probabilidad” (Organización mundial de la salud, 2002 p. 11).

La palabra **riesgo** proviene del latín *risicare* que significa, atreverse. En finanzas, el concepto de riesgo está relacionado con la posibilidad de que ocurra un evento que se traduzca en pérdidas para los participantes en los mercados financieros, como pueden

ser inversionistas, deudores o entidades financieras. El riesgo es producto de la incertidumbre que existe sobre el valor de los activos financieros, ante movimientos adversos de los factores que determinan su precio; a mayor incertidumbre mayor riesgo (Banco de México, 2005 p.3).

En concordancia con estas definiciones, resulta evidente que tanto la cultura como el enfoque disciplinar, han contribuido con la evolución del concepto de riesgo. No obstante, al interpretar estas definiciones, todas ellas muestran al riesgo como: subjetivo e intangible. Esta evolución que consiste en el intento de administrar a través de una cuantificación, un control que deriva de un análisis; cuya base parte, del cúmulo de conocimiento previamente adquirido.

A pesar de la diversidad de enfoques asociados al concepto de riesgo, existen términos denominados factores asociados, comunes en todas las definiciones: la amenaza y la vulnerabilidad. De acuerdo con Lavell (2001):

Una amenaza, refiere a la posibilidad de la ocurrencia de un evento físico que puede causar algún tipo de daño a la sociedad.

La vulnerabilidad, se refiere a una serie de características diferenciadas de la sociedad, o subconjuntos de esta, que le predisponen a sufrir daños frente al impacto de un evento físico externo, y que dificultan su posterior recuperación (p. 3-5).

Con base en lo anterior, la vulnerabilidad refiere a la probabilidad de que un evento suceda y qué tan susceptibles es la situación de provocar daño. Es bien sabido que, a lo largo de la historia han sucedido ciertos acontecimientos que han causado daños irreparables;

mismos que demuestran la vulnerabilidad de la sociedad a sufrir amenazas que perjudican, al grado de dejar huella. Aunque si bien no es novedoso el interés de lograr mantener libre de peligro a la sociedad; la necesidad por controlar riesgos, solo se limitaba a la evasión de situaciones con antecedentes catastróficos, de acuerdo con lo indicado por Lavell (2001).

Con el tiempo, gracias al aprendizaje previo derivado del análisis y del razonamiento científico de estos hechos perjudiciales; la sociedad tomó la iniciativa para la creación de distintos grupos de especialistas con orientación al estudio de riesgos de una manera más formal.

Bajo el marco contextual particular de los distintos enfoques disciplinarios; los grupos conformados por especialistas técnicos e investigadores que se originaron dieron lugar a los comités técnicos especializados, agencias reguladoras a nivel mundial y otros organismos regionales; cuyo interés por la regulación de temas específicos basados en riesgos, convinieron en difundir un proceso más sistémico y particular para su tratamiento.

Así, el tema de salud ocupacional (seguridad de los trabajadores), de acuerdo con Eduljee (2000), con el fin de garantizar la salud de los trabajadores, inició con la adopción de un proceso analítico formalizado. Se propuso un esquema metódico que fijó la atención en la seguridad de los trabajadores, cuando en 1983, un grupo de especialistas conocido como US National research council (NRC por sus siglas en inglés) creó un procedimiento que desencadenó la línea de investigación encaminada al desarrollo y fomento de estrategias para la prevención de acontecimientos de incidentes derivados de la falta de cultura de comunicación y responsabilidad acerca de los peligros asociados al sector industrial. El proceso propuesto, consistía en establecer tanto los parámetros como los

límites/especificaciones, referidos a aspectos que pusieran en peligro a los trabajadores. Este grupo fue quien promovió la inclusión de una evaluación de riesgos cuantitativa a través de un proceso sistematizado y analítico, a nivel mundial, para su implementación en empresas u organizaciones de distintos sectores industriales, propiamente la industria química.

El procedimiento consistía en cuatro pasos principales, en donde el análisis de las consecuencias, así como, la cuantificación de los peligros se realizaba a través de preguntas específicas como las que se muestran a continuación, tal como lo indica Eduljee (2000, p. 13):

1. Identificación de peligros: los productos químicos que son importantes y por qué lo son.
2. Evaluación de la exposición: el destino y el transporte de productos químicos, ¿cuáles podrían estar expuestos y cómo?
3. Evaluación de la toxicidad: la determinación de los índices numéricos de la toxicidad para el cálculo de los riesgos.
4. Caracterización del riesgo: la estimación de la magnitud del riesgo y la incertidumbre de la estimación.

El autor Eduljee (2000) en su artículo, Trends in risk assessment and risk management, comenta que, "las estimaciones calculadas por una evaluación de riesgos se utilizan como base para decidir sobre las medidas para eliminar, reducir o de otra manera, gestionar el riesgo en cuestión" (p 14), lo cual se involucra, con el probable inicio de la Gestión de riesgos. El proceso consiste en la manera de administrar los riesgos, apoyado del

proceso de toma de decisión. Asimismo, el seguimiento y la auditoría de la eficacia de la gestión, junto con una retroalimentación para el proceso de evaluación de riesgos resulta en un ciclo de vigilancia y actualización de la decisión de gestión del riesgo continuo para tener en cuenta los datos nuevos o mejorados, o cambios en las circunstancias de exposición.

De acuerdo con lo anterior, la práctica de actividades orientadas a la gestión de riesgos tuvo sus orígenes en procesos de, evaluación de riesgos. A través de estos procesos, se pretendía minimizar la vulnerabilidad de la sociedad y así evitar daños ocasionados por amenazas del entorno, minimizando los peligros.

El sector financiero fue de los más beneficiados por la práctica de la gestión de riesgos; desde que el banco de inversión JP Morgan publicara en 1994, su conocida metodología *RiskMetrics*, para medir el riesgo de mercado de una cartera de títulos, las entidades financieras han constituido un avance notable en la gestión de los riesgos inherentes a su actividad. De hecho, había sido tal el desarrollo de esta herramienta que, la definición de riesgo no se concebía ya como un evento indeseado, sino como una 'oportunidad de negocio', de acuerdo con lo descrito por De la Fuente y De la Vega (2003).

Cabe resaltar que, en los últimos años, ha aumentado el intento por extrapolar el cúmulo de conocimiento y experiencia en el control de riesgos a otros sectores, en pro de generalizar el proceso de gestión de riesgos a cualquier organización. La gestión de riesgos se ha convertido en tema central de investigación a tal grado que, incluso organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), y Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), han colaborado con otros organismos, tales como la Organización Internacional de Estándares (ISO, por sus siglas en

inglés); la Conferencia Internacional sobre Armonización y requerimientos técnicos para el registro de fármacos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés), y la Administración de alimentos y fármacos (FDA, por sus siglas en inglés). Además, de manera participativa, expertos de instituciones educativas se han centrado en la gestión de riesgo como tema de investigación, para su estudio y mejora.

Ya sea a través de guías y procedimientos, artículos de divulgación, o libros, el tema de la gestión de riesgos ha logrado generar conocimiento aplicable a nuevas líneas de investigación, que mantienen en auge el desarrollo de una cultura de riesgo.

En el ámbito farmacéutico, la guía ICH Q9, surgió en el año 2009 debido a la necesidad de empresas no financieras para gozar de los beneficios de este proceso de gestión. Es en esta guía donde se evoca un cambio de actitud con respecto a la calidad, y se enuncia el término gestión de riesgos de calidad (Quality risk management, en inglés). ICH Q9, además, incluyó la nueva visión del aseguramiento de calidad en el producto, mediante un sistema de calidad farmacéutica armonizado y aplicado a lo largo del ciclo de vida del producto, enfatizando la integración de la gestión de riesgos de calidad. Asimismo, en el 2011, la FDA comienza a dar importancia a la gestión de riesgos de calidad. Como parte de las últimas tendencias en el aseguramiento de calidad, FDA publica una guía sobre el proceso de validación para la gestión de riesgos. Los autores Mohammed-Ziegler, Steff, y Halmi-Varényi (2013), enfatizan el aseguramiento de la calidad del producto a través de un entendimiento razonable en cada una de las etapas del producto a lo largo de todo su ciclo de vida.

En julio de 2013, y con el antecedente de la guía de FDA, la OMS finalizó la redacción del reporte técnico Technical Report 981, en su contenido evoca una implementación del sistema de gestión de riesgos de calidad, nombrado WHO guía sobre gestión de riesgo de calidad (WHO guidelines on quality risk management), detallado en su anexo 2.

En el mismo 2013, la NOM-059-SSA1-2013-Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, normativa regional en México aplicable a la industria farmacéutica, incluye de manera formal el requerimiento que, como resultado de la armonización con otras regulaciones, requisita el uso de un nuevo enfoque de Gestión de riesgos de calidad; a manera de una implantación formal y sistemática.

Con publicaciones como, Increased importance of the documented development stage in process validation de Mohammed-Ziegler, y Medgyesi (2012); Importance of quality risk management in pharmaceutical quality systems: Recent trend and harmonization de Mohammed-Ziegler, Steff y Halmi-Varényi (2013); surge el interés por contribuir en el énfasis de aspectos relacionados a la gestión de riesgos de calidad, dirigido hacia la obtención de los beneficios que ésta ofrece.

1.2 Sistematización

Todo proceso, producto o servicio que ofrecen las organizaciones debe ser planeado y diseñado en respuesta a las necesidades detectadas dentro y para, la sociedad. El hecho de proporcionar una solución que satisfaga las necesidades sociales es, comúnmente, el origen de negocios y mercados. El éxito de las empresas implica la formación continua de lo que se

conoce como *Creación de valor* (Committee of Sponsoring organizations of the Treadway commission, 2004).

Toda organización, en la búsqueda por alcanzar un desarrollo óptimo a través de la creación de valor, enfrenta diversas situaciones que modifican su rentabilidad. Para anticiparse a este desafío, la organización adopta diversas estrategias en la aceptación de nuevos retos de manera unificada; por ejemplo, en el área financiera se apuesta por la inversión de nuevos mercados, conforme a la tendencia de globalización; el área social promueve programas de capacitación, programas de salud y bienestar de los trabajadores; y en el área ambiental, se buscan novedosas prácticas de sustentabilidad.

Lo anterior pretende unir esfuerzos, para lograr un desarrollo consistente y coherente con una tendencia al desarrollo sostenible, pese a las distintas áreas que componen una organización, así como de las diferentes actividades, sin importar los distintos niveles organizacionales. El renombre y la confianza, se espera, sea resultado de una ventaja competitiva, desarrollada bajo este fin común. De ahí que surja la necesidad de mantener un control de la planificación y diseño de la(s) estrategia(s); manteniendo bajo estudio los riesgos a los que se expone. La planificación, desarrollo, implementación y un control inclusivo que limite lo más posible amenazas y riesgos derivados de la estrategia adoptada.

Puesto que la mayoría de las organizaciones dirigen sus esfuerzos hacia el cumplimiento de objetivos y metas, es importante contar con una estrategia efectiva que les permita medir y mantener el control de su entorno. Algunas de las estrategias más popularizadas, suministran las bases y herramientas que contribuyen a alcanzar los objetivos

de la organización. Recientemente, la gestión de Riesgos ha logrado posicionarse como una de las estrategias más populares de los últimos años.

El resultado de manejar de un modo efectivo y dirigir las metas, a lo largo de los años, ha logrado convertir en líderes a determinadas organizaciones, con lo que adquieren una ventaja competitiva que otras intentan imitar.

Pese a que no se cuenta con un antecedente, particularmente atribuible a un suceso, que detonase la adopción de la nueva estrategia de considerar al riesgo como una oportunidad de negocio, esta visión revolucionó el manejo de las finanzas. “Tanto es así, que muchas entidades financieras hoy en día no se conciben a sí mismas como intermediarios financieros que tratan de captar pasivo barato y restarlo caro, sino como gestores de riesgos, que buscan asumir riesgos que saben medir para obtener una rentabilidad más que suficiente para cubrirlos” (De la Fuente y De la Vega, 2003, p. 54). Lo anterior, logró la promoción de adquirir aquello que parecía ser incontrolable como negocio.

A la par de la inclusión de esta estrategia novedosa de negocio, la llamada *cultura de prevención*; también comenzaba a incorporarse paralelamente en la normatividad. Distintos organismos de regulación tanto a nivel local, regional, incluso internacional, de todo sector industrial, miraba hacia los beneficios de esta cultura. La normativa instaba, dentro de sus requisitos, las bases de una gestión de riesgos. Muy a pesar de la manera dispareja con la que se había permeado la gestión de riesgos a través de los distintos sectores industriales; todos estos fijaban sus esfuerzos en lograr un equilibrio entre el nivel máximo de los riesgos y sus capacidades para asumirlos.

1.2.1 Sistema de Gestión de Riesgos (ISO 31000:2009)

En el año 2009, el organismo ISO publicó una guía que pretendía incrementar el uso y aceptación de la Gestión de Riesgos sin importar el tipo de organización. Gracias a la necesidad de homologar y difundir esta práctica a más sectores empresariales, la guía ISO 31000 marcaba la pauta para incluir los requisitos mínimos para su implementación.

En gran medida, esta guía invita a toda organización a formar parte de una nueva generación de sistemas de gestión; especialmente para aquellas que ya utilizan normas ISO como guías de primera fuente, generalmente las de la familia ISO 9000.

En la guía ISO 31000:2009, se plantea la definición de riesgo y una serie de notas¹ vinculadas a la siguiente definición:

“Riesgo: efecto de la incertidumbre sobre los objetivos”.

La anterior definición de riesgo sugiere una nueva perspectiva porque se intenta abarcar una acepción más general y, sobre todo, medible. La asociación con nuevos conceptos, como son: efecto, incertidumbre y objetivo; tiene como finalidad brindar la oportunidad de mantener el manejo, control y tratamiento de estos que, a su vez, podrían considerarse como variables dependientes de los factores de riesgo (amenaza y vulnerabilidad).

¹ Nota 1: Un efecto es una desviación de lo esperado, positivo y/o negativo. Nota 2: Los objetivos pueden tener diferentes aspectos (tales como financieros, de salud y seguridad, y ambientales) y pueden aplicarse a diferentes niveles (como estrategia, en toda la organización, en proyecto, en el producto y/o proceso).

Nota 3: El riesgo se caracteriza a menudo por referencia a los eventos potenciales y consecuencias, o una combinación de éstos. Nota 4: El riesgo se expresa a menudo en términos de una combinación de las consecuencias de un evento (incluyendo cambios en las circunstancias) y la probabilidad asociada de ocurrencia. Nota 5: La incertidumbre es el Estado, aunque sea parcial, de la carencia de información relacionada con, la comprensión o el conocimiento de un evento, su consecuencia, o probabilidad.

Otra definición la aporta el documento Enterprise risk management-Integrated framework:

Gestión de riesgo empresarial es un proceso, efectuado dentro de una entidad compuesta de directores, administradores y demás personal, aplicado en el establecimiento de estrategias a través de toda la empresa; diseñado para identificar eventos potenciales que puedan afectar a la entidad y gestionar el riesgo de ser, dentro de su riesgo para proporcionar garantías razonables en cuanto a la consecución de los objetivos de la entidad (Committee of Sponsoring organizations of the Treadway commission, 2004, p. 2).

Al conjuntar las dos definiciones citadas, resulta un sistema que consiste en múltiples requisitos que impactan los objetivos de una organización. La gestión de riesgos está diseñada para alcanzar los objetivos de la empresa, requiere de actividades que gestionen tales elementos.

A través de una revisión periódica del monitoreo y retroalimentación, que asegure su eficiencia y eficacia, debe dirigirse hacia el mantenimiento de los demás sistemas. Todo ello, con la finalidad de centrar esfuerzos hacia la comprensión, consideración y manejo de riesgos que afecten particularmente el logro de los objetivos.

Por lo anterior, el sistema de gestión de riesgo, conceptualmente, alude a un proceso sistemático que pone en contacto las distintas áreas que participan de manera inclusiva. A través de una evaluación permanente de los cambios progresivos, se puede enfrentar, o mejor aún, anticipar a los probables daños.

De acuerdo con lo expuesto en ISO 31000 (2009), requiere de la participación de los diversos estratos, sectores de interés y grupos representativos de experiencia para comprender cómo se construye un riesgo.

Tal como cualquier otro sistema, el de la gestión de riesgos debe mantener el flujo continuo de información que inicie desde el diseño, implementación, seguimiento y mejora del sistema. Además, debe contar con principios que limiten su aplicación y consoliden la relación con los objetivos impuestos por la organización (ver Tabla 1).

Tabla 1.

Principios de la gestión de riesgos

Principio	Fundamento
<i>1. Crear y protege valor</i>	Al contribuir al logro de objetivos y la mejora de rendimiento de los beneficios que ésta ofrece.
<i>2. Se integra a los procesos de la organización</i>	No es aislada. Es parte de las responsabilidades de gestión y parte integrante de todos los procesos.
<i>3. Forma parte de la toma de decisiones</i>	Ayuda a quienes toman decisiones.
<i>4. Aborda la incertidumbre</i>	Tiene en cuenta su participación, naturaleza y manejo.
<i>5. Es sistemática, estructurada y adecuada</i>	Lo cual le permite ser eficiente y de resultados consistentes, comparables y fiables.
<i>6. Se basa en la mejor información disponible</i>	Al contar con fuentes de información múltiples.
<i>7. Está hecha a la medida</i>	Ya que se alinea al contexto interno y externo de la organización.
<i>8. Toma en cuenta factores humanos y culturales</i>	Reconoce elementos que pueden favorecer o detener el logro de objetivos.
<i>9. Es transparente e inclusiva</i>	Al involucrar a todas las partes interesadas.
<i>10. Es dinámica, iterativa y responde a cambios</i>	Se adecúa y constantemente cambia conforme a acontecimientos.
<i>11. Facilita la mejor continua</i>	Al permitir la adaptación y madurez de las empresas a su entorno.

Fuente: adaptación de la guía ISO 31000 (2009).

1.2.2 Marco de referencia (framework)

Mediante un marco de trabajo, previamente establecido, es posible comprender de manera organizada la información referente al estatus de una determinada organización. La medida en la que se preste atención al origen de esta información determinará el análisis y enfoque por dirigir a los aspectos más cruciales que la integran. De acuerdo con Assmuth T. y Hildén M. (2008), el marco de trabajo “puede ser caracterizado por examinar el grado de formalismo con respecto a los procedimientos, la estructura, contenidos informativos y la base epistémica”.

En 1985, se crea Committee of sponsoring organizations (COSO, por sus siglas en inglés), para patrocinar la comisión nacional sobre información fraudulenta financiera. Este comité estudia los factores causales que pueden dar origen a información fraudulenta. Su objetivo principal es proporcionar liderazgo frente a tres temas interrelacionados, como son, la Gestión del Riesgo Empresarial (ERM, por sus siglas en inglés Empresarial risk management), el control interno y la disuasión del fraude. En 2004 crea un documento llamado, Marco de trabajo integrado a la Gestión de riesgo empresarial (Enterprise risk management integrated framework) que contiene aspectos importantes a considerar para la práctica de una GR. Este documento exalta la importancia de establecer un contexto que delimite la acepción de riesgo y sus factores intrínsecos.

De acuerdo con lo redactado, en él se integran componentes de distinta índole, para dar lugar a ciertos límites que, si bien son imposibles de visualizar, son los ejes sobre los cuales tendrá lugar la cimentación del conocimiento y la base de comunicación que desarrolla al sistema de gestión de riesgos.

Con dicha visión integral, se consigue interrelacionar componentes de todo tipo: financieras, éticas, científicas, sociales, políticas, tecnológicas y de información, que le permitan a la alta dirección o al líder de equipo, conocer, los recursos, las amenazas, los daños y en mayor medida el posible impacto sobre la empresa, así como las oportunidades de mejora.

1.2.3 Consideraciones importantes para el establecimiento de un marco de referencia (framework)

En relación con lo expuesto en el documento Marco integral (Integrated framework) (2004), a continuación, se presentan los aspectos que se proponen e introducen a la definición de riesgo:

Una filosofía y apetito de riesgo, de acuerdo con el significado de filosofía; a lo largo de los años, como resultado del proceso de observación, se ha generado experiencia respecto a eventos que han afectado de manera significativa la integridad y existencia del ser humano. Razón por la cual, surge la necesidad de comprender y manejar con plena consciencia de la presencia de todo lo que amenaza, pone en peligro o causa algún daño. A pesar de que ha sido un proceso largo y complejo, el surgimiento de una cultura de prevención de riesgos, ha logrado promover un nivel de tolerancia hacia ellos. La tolerancia permite soportar los riesgos que vienen adheridos a una actividad, pese a que causen daño, al mismo tiempo que genera un entendimiento profundo (Enterprise risk management - Integrated framework, 2004, p. 14).

Por otro lado, al hablar de apetito de riesgo, se pretende establecer un nivel máximo de riesgo que se está dispuesto a aceptar. La pregunta que podría aplicar es, *¿qué tanto acepto llevar a cabo cierta actividad?* Sin dejar de lado la consideración de que toda actividad conlleva un riesgo y alude a su capacidad de tolerancia de riesgo (Enterprise risk management- Integrated framework, 2004, p. 40).

Establecer objetivos considerando al tiempo como una variable determinante que dificulta mantener la tolerancia de aceptación de riesgo, dado que el desempeño de una empresa se deriva del trabajo conjunto con el paso del tiempo, dirigido hacia una meta en particular; es decir, las metas que la organización se plantea.

Para cumplir con lo anterior, se necesita contar con un indicador que permita evaluar el crecimiento y desarrollo de la organización a través del tiempo y que mantenga el límite fijo de la tolerancia de riesgos. Es así como los objetivos pueden considerarse como una manera cuantitativa de realizar un proceso de evaluación al paso del tiempo (Enterprise risk management - Integrated framework, 2004, p. 35).

Aquellos que son más utilizados por parte de las organizaciones para visualizar escenarios benéficos y deseados, son principalmente de cuatro categorías: estratégicos, operativos, de reporte o presentación de resultados y, de cumplimiento. Cabe mencionar que todos ellos deben alinearse a la estrategia de la organización.

Identificación de eventos. Un evento se refiere a cualquier suceso/acontecimiento que ocurre, ya sea de manera imprevista o planificada. Al tratarse de algo que podemos o no controlar, debe mantenerse completo conocimiento de lo que podría modificar a la empresa. Una fuente de información, acerca de la empresa, es el reconocimiento de eventos, los cuales

son clasificados como eventos internos o externos, en relación con el impacto que ejercen sobre la empresa. Adquirir conocimiento acerca de determinados sucesos que afectan a la organización, abre el espectro de posibles riesgos a los que está expuesta. Es más, proporciona una alternativa para reconocer y hacer buen uso de posibles oportunidades (Enterprise risk management- Integrated framework, 2004, p. 16).

Eventos internos. Se mencionan aspectos de acceso y manipulables, por parte de la empresa. Otra manera de nombrarlo es el microambiente, ya que se refiere al ambiente interno que se crea dentro de la organización, a partir de los siguientes factores, que afectan de distinta manera a la misma: tecnología, personal, proceso e infraestructura (Enterprise risk management - Integrated framework, 2004, p. 27).

Eventos externos. Dentro de esta categoría se clasifican aspectos que se encuentran por encima de una posible manipulación. Es decir que la empresa no los maneja, sino que es ella quién debe ajustarse a éstos. Puede decirse que es el medio ambiente que rodea la organización cuyos factores ambientales afectan en cierta medida o de cierta manera a la organización: económicos, medio ambiente, políticos, sociales y de tendencias tecnológicas (Enterprise risk management - Integrated framework, 2004, p. 41).

Lo anterior, ayuda y mantiene la efectiva entrada de información concreta, proveniente de todo aquello que rodea a la empresa tanto interna como externamente.

1.2.4 Requisitos del sistema de gestión de riesgos

Para dar cumplimiento a los objetivos de la gestión de riesgos, como estrategia de mejora, en la figura 1 aparecen los requisitos del sistema de GR. La relación de las actividades

de control abarca: diseño, implementación, seguimiento y mejora; ello evoca al ciclo Deming.

La etapa de diseño refleja la preparación de un proyecto planificado que toma en consideración los elementos del Sistema de gestión de riesgos. Conviene resaltar que el proceso debe ser continuo y pretensioso; para lograrlo, es necesario contar con soportes de comunicación y monitoreo.

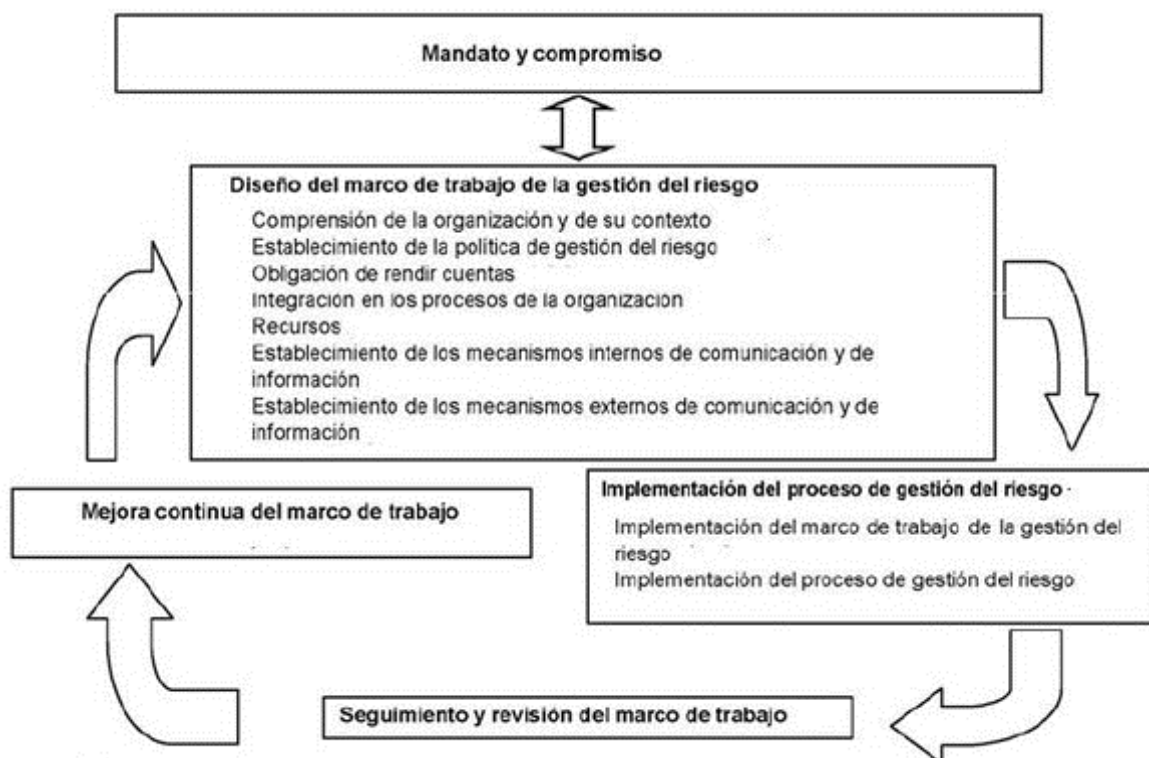


Figura 1. Requisitos del Sistema de gestión de Riesgos.

Fuente: ISO 31000, 2009.

1.2.5 Elementos del sistema de gestión de riesgos

De igual manera que un sistema de gestión de calidad, el Sistema de gestión de riesgos, se rige por las decisiones estratégicas de la alta dirección; el **liderazgo y**

compromiso que mantenga para con el sistema; determinará el tiempo y la facilidad con que éste podrá adquirir madurez y sostén.

Una **política de riesgo**, derivada de la misión y visión de la organización, sustentada en una perspectiva objetiva, con un enfoque de creación de valor y éxito sostenible de la organización. En esta política se debe detallar el camino que la empresa pretende tomar hacia la creación de valor. Bajo este enfoque, también las llamadas partes interesadas o clientes, propietarios/accionistas, empleados, proveedores y socios o sociedad, arraigan sus propias necesidades y expectativas y se integran en esa misma cadena de creación de valor (ISO 31000, 2009).

En lo que respecta a la asignación de **responsabilidades**, destaca el aprovechamiento del personal relativo a sus capacidades y competencia; ya que no sólo se trata de involucrar a todo individuo dentro de la gestión de riesgos, sino también hacerle consiente de su trabajo, de él como parte componente; es decir, de su aportación (ISO 31000, 2009).

Por otro lado, al referirse a una correcta asignación de **recursos**, se debe tener clara la necesidad de la utilización de un plan que promueva una efectiva disponibilidad y adecuación a sus requerimientos. Las personas, los procesos, métodos y herramientas, la gestión de conocimiento e incluso la tecnología e infraestructura, deben evaluarse permanente y periódicamente, con la finalidad de mantener su correcta gestión (ISO 31000, 2009).

Todo lo antes mencionado debe estar sostenido por un imprescindible pilar: la **comunicación**; porque es preciso que la información permee de manera correcta y continua, a lo largo y ancho de la organización; sin dejar de considerar que debe estar confeccionada a

la medida de las necesidades de los diferentes receptores, tanto en el contenido como en el lenguaje, según lo explican Penabad y Martínez (2010). Además del más reciente elemento a considerar, propuesto por los autores García-Aponte, Vallejo-Díaz y Mora-Huertas (2015), que a la par de la comunicación, se ha consolidado como factor determinante en la competitividad de las industrias del mundo globalizado, el pilar del **conocimiento**.

1.2.6 Proceso de gestión de riesgos

A lo largo del tiempo, como resultado de estudios de los sistemas de gestión, se han identificado prácticas o actividades, mismas que, interrelacionadas entre sí, constituyen su generalización como sistemas. Junto con estas actividades, para efectos de proceso, se consideran los elementos de partida que alimentan el proceso y de dónde se genera información. Tales actividades de gestión, como identificación, análisis, evaluación y tratamiento, son prácticas cuyo objetivo es administrar la información que de éstas se derive.

En lo que respecta al tema de riesgos, este mecanismo tiene la función de generar a la vez de integrar información acerca de riesgos. Información que integralmente alimenta otros sistemas de gestión. Ya que resulta evidente, que toda empresa u organización, sin importar el giro, tamaño o antigüedad, está siempre expuesta a todo tipo de riesgos (ISO 31000, 2009). En el intento por evitar caer en cualquier tipo de daño, reúnen y estructuran información suficiente, que permita ampliar su visión ante posibles riesgos. Esta información debe ser generada dentro del proceso de gestión para ser administrada correctamente. Una

vez que es evaluada, permite mantener un enfoque organizado, y permite vislumbrar la incertidumbre que deriva de posibles amenazas.

1.2.6.1 Evaluación de riesgos

Antes de que el proceso de la gestión de riesgos se convirtiera en una estrategia empresarial efectiva, la evaluación de riesgos ya ese había consolidado como un proceso práctico para evaluar una amplia gama de riesgos asociados a actividades empresariales. Sin embargo, fue a principios de los años 90, que se demostró la diferencia que hay entre un proceso de evaluación de riesgos y una gestión de riesgos, para evitar la confusión de estos términos.

Tal como lo explica Eduljee (2000), la National research council (NRC por sus siglas en inglés), consideró al proceso de evaluación de riesgo como una actividad que pretendía aplicar el conocimiento objetivo y científico; mientras que la gestión del riesgo fue vista, por esta misma asociación, como un proceso de toma de decisiones que implicaba consideraciones de la vida política, social, económica y otros ámbitos, relacionados con los riesgos. La principal razón por la que se inició esta división tiene relación con la manera de conceptualizar los procesos ahí que subyacen.

Debido a que estas evaluaciones de riesgo venían cargadas de juicios de valor y eran un tanto subjetivas, esta evaluación, carecía de veracidad; según dice Eduljee (2000), determinadas por la percepción de quién las realizaba. Resultó la necesidad de formalizar,

tanto el concepto del proceso de evaluación, como los objetivos a cumplir y por ende los beneficios que ofreciera; integrando así, el conocimiento científico (Edujee, 2000).

Por lo anterior, es que hoy en día, las guías, técnicas estadísticas y la experiencia han contribuido a que la evaluación de riesgo haya culminado en un proceso que incluye técnicas más desarrolladas, probadas y fundamentadas.

Una de las fuentes de información donde se describen las técnicas de evaluación de riesgo más utilizadas hoy en día es ISO 31010 (2009). Los elementos del conocimiento científico, tales como, la estructuración del procedimiento de la técnica, generación de hipótesis, utilización de modelos, análisis de datos, le da la objetividad que necesitaba.

En la guía que proporciona la ISO 31010 (2009), se define la ahora llamada etapa de evaluación de riesgo, como un proceso general de identificación de riesgos, análisis de riesgos y evaluación de riesgos.

En relación con el contenido del proceso sistematizado, de manera general, la figura 2 muestra lo antes mencionado.

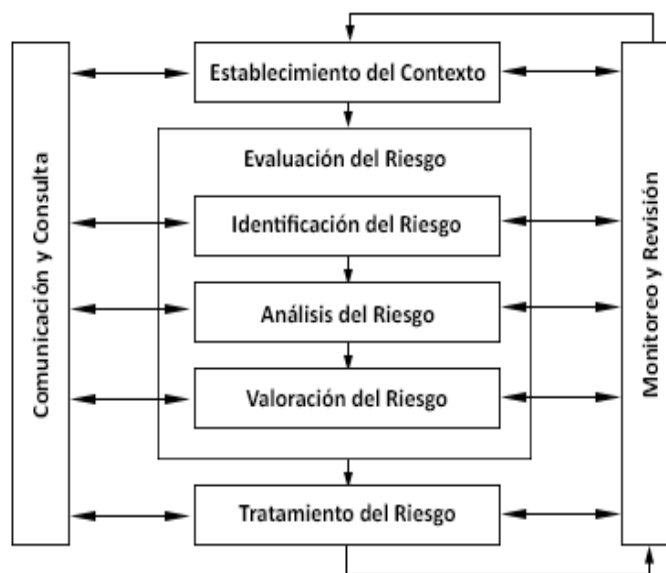


Figura 2. Diagrama de proceso de gestión de riesgos.

Nota: ER: identificación de riesgos. ER: análisis de riesgos. ER: valoración de riesgos/estimación de riesgos.

Fuente: ISO 31000, 2009.

Por su parte, los autores Coleman y Marks (1999), definen a la evaluación de riesgos como, “un proceso basado en la ciencia estructurada para estimar la probabilidad y gravedad del riesgo, así como la incertidumbre asociada”. También mencionan que se compone de cuatro elementos principales, los cuales son: la identificación del peligro; evaluación de la exposición; evaluación de la dosis-respuesta o caracterización del peligro; y caracterización del riesgo. En el documento *Qualitative and quantitative risk assessment* (1999), los mismos autores indican que evaluar la exposición al peligro (entendimiento de riesgos), puede estar vinculada con la caracterización de tal peligro (impacto de riesgos), ya que finalmente ambas se desarrollan con la finalidad de obtener información para la comprensión los peligros a través de un análisis. Por lo anterior se pueden considerar de manera general como un análisis

de riesgo; que además proporciona la información, la cual hace que una evaluación de riesgos se involucre tanto con la comunicación de riesgos y a su vez con la gestión de riesgos (p. 1).

Como cualquier otro proceso, el de gestión de riesgos, en primera instancia, debe reunir la información suficiente. Misma que permita ampliar la visión respecto a los más posibles riesgos, que infieran la potencial amenaza de repercutir en el cumplimiento de los objetivos impuestos. Por ende, que amenacen con la imposibilidad de la ejecución de las prácticas de procesos establecidos. De hecho, las bases que sostienen el marco de trabajo (o en inglés, framework) de una gestión de riesgos, pueden ser utilizadas también para la construcción del marco de trabajo para realizar la evaluación de riesgos.

Esta información debe ser valorada en el entendido de cuáles serían los efectos que pudiera provocar el riesgo, a la organización. Para llevar a cabo la valoración, el proceso de gestión debe iniciar con la etapa de identificación de riesgos. El resultado de la evaluación deberá ser información numérica o categórica, que indique una medida del impacto y la probabilidad de ocurrencia de estos. La finalidad de esta evaluación es, generar el conocimiento suficiente para entender el grado/nivel de daño en el cual pudieran afectar los riesgos estudiados, basada en una comparación contra una escala de daño establecida. En la actualidad, esta evaluación se realiza mediante el uso de ciertas herramientas, llamadas técnicas de evaluación de riesgos, cuya contribución radica en ampliar el panorama referido a la totalidad y clasificación de riesgos, basados en, la probabilidad y el impacto. La información que, de este último se genere, deberá ser el parteaguas para la toma de decisiones correspondientes, respecto al posible tratamiento de los riesgos ya analizados.

Particularmente, la guía ISO 31010 (2009) aborda con mayor detalle el proceso, las etapas, así como los requisitos que se requieren para llevar una exitosa evaluación de riesgos, proporciona una orientación sobre las técnicas de evaluación de riesgos. Aquellas organizaciones que requieran de la utilización de este proceso de evaluación pueden recurrir a la orientación dada por ISO 31010 (2009), que no pretende ser forzosa ni específica o particular para casos mencionados, sino ofrecer una gama de propuestas de distintos tipos de técnicas. También deriva la importancia de su participación como parte fundamental del proceso de gestión de riesgos; en cuyo caso se hace mención de que su propósito es, proporcionar información con base en evidencia para la toma de decisiones, acerca de cómo tratar riesgos específicos y la forma de seleccionar entre las sugerencias presentadas (ISO 31010, 2009). Dentro de los beneficios mencionados en esta guía, se encuentran (p. 8):

- Entender riesgos y el impacto en los objetivos organizacionales.
- Proporcionar información para la toma de decisiones.
- Contribuir a la comprensión de riesgos, con la finalidad de ayudar en la selección de opciones para su tratamiento.
- Identificación de contribuciones importantes para los riesgos y puntos débiles en sistemas y organizaciones.
- Comparación con riesgos de sistemas alternativos o distintas tecnologías o de diferentes enfoques.
- Comunicación de riesgos.
- Contribuir al establecimiento de prioridades.
- Selección de diferentes formas de tratamiento.

- Proporcionar información que ayudará a evaluar si el riesgo se debe aceptar de acuerdo con los términos definidos.
- Para cumplimiento de requisitos reglamentarios.

1.2.6.2 La evaluación de riesgos y sus implicaciones

Tal como se mostró en la Figura 2, el proceso de gestión de riesgos se representa como una metodología cuya función es la de permitir a los usuarios un uso estandarizado del proceso. Es importante destacar los soportes que controlan el flujo de conocimiento y comunicación a lo largo del desarrollo de la metodología. Los soportes son considerados como comunicación y consulta, además de monitoreo y revisión.

Respecto al elemento, **comunicación y consulta**, refiere a la acción de difundir y someter a consideración el conocimiento proveniente de etapas previas, de desarrollo y posteriores al proceso de gestión, en la medida de lo posible a los distintos niveles que componen una organización. El reto es lograr la más eficaz forma de generar una cadena de comunicación efectiva; a través de un plan de comunicación robusto, un manejo de información simplificada, práctica y de fácil entendimiento; el elemento debe mantener la estructura soporte de la metodología de la gestión de riesgos (ISO 31000, 2009).

Ahora bien, en cuanto al **seguimiento y revisión**, mejor conocido como retroalimentación, como en cualquier otro proceso, este ejercicio pretende reforzar el conocimiento obtenido, generalmente el de los elementos finales del proceso. Dado que el proceso cuenta con diversas variables, se puede considerar el control de las más posibles, a

través de su estudio particular, una vez identificadas. El reto consiste en mantener fijos y siempre presentes los objetivos de la gestión de riesgos.

Si bien este proceso aplicado a una organización es distinto de su aplicación en otra, lo cual implicaría distintas variables a considerar, la comprensión de los objetivos es quien fijará los parámetros de eficacia del proceso (ISO 31000, 2009).

CAPÍTULO II

Gestión de riesgos de calidad del sector farmacéutico

2.1 Normativa de la gestión de riesgos de calidad

La gestión de riesgos no es un tema de reciente interés, como ya se mencionó, su consolidación como sistema de gestión, ha permitido abarcar algunas otras disciplinas y campos de aplicación cada vez más particularizados. Su incorporación en distintos sectores industriales ha llegado a convertirse en requisito dentro de marco de distintas legalidades logrando así su armonización a nivel global. Actualmente, la difusión de este sistema mediante su inclusión en estándares de calidad internacionales ha fomentado su uso. Es así como el requerimiento de un sistema de gestión de riesgos, ahora se encuentra establecido en guías y lineamientos expedidos por organismos internacionales, así como en normas regionales y locales con más frecuencia.

Si bien es cierto que los riesgos se han relacionado más estrechamente con actividades financieras, o estudiados para desarrollar programas preventivos de protección civil, y programas de seguridad de trabajadores; también es cierto que riesgos de esta índole, no son exclusivos o únicos por controlar o más importantes de contener.

Un elemento determinante en el éxito de las organizaciones es la calidad de sus productos o servicios, mediante el cual, a su vez, se logra cierto posicionamiento en el mercado. En la actualidad, la industria farmacéutica (IF) ha dejado entrever su necesidad por

adoptar nuevas estrategias para elevar la calidad; de ahí nace la importancia de recurrir a nuevas estrategias que aumenten la confiabilidad, para la obtención de un mayor y mejor nivel de calidad en sus productos. La adopción de un sistema de gestión de riesgos, cuyos antecedentes yacen en guías como ICH Q9, complementada con lo establecido en ICH Q10; plantean estrategias que responden ante la necesidad de focalizar esfuerzos para incrementar la calidad de fármacos. Sin embargo, con la intención de contar con prácticas más complejas e integrales para el control de sus procesos que culminen en el logro de un efectivo aseguramiento de calidad, la adopción de nuevas estrategias, consolidadas como efectivas, como la gestión de los riesgos asociados a la calidad; ello ha llegado a implicar cierto grado de dificultad, ya en la práctica, principalmente en México.

A pesar de contar con evidencia de experiencia previa, aunado a las nuevas normativas globalmente armonizadas; este nuevo sistema con enfoque de riesgos deja entrever que la industria farmacéutica en México se encuentra en una divagación respecto a la manera en que debe conducirse para integrar un nuevo sistema de gestión.

La falta de información reciente, acerca de casos de éxito, la ausencia de conocimiento acerca del tema, la carencia de recursos de la organización para su implementación, así como la cultura que existe en el país, son algunas de las limitantes a las que se enfrenta la IF en México, empero, está obligada a implementarla, a partir de la imposición de la NOM-059-SSA1-2015.

2.1.1 Gestión de riesgos de calidad en industria farmacéutica.

Los daños ocasionados por el mal manejo de medicamentos se suman a la desinformación y la falta de tecnología; acontecimientos tales como, intoxicaciones, efectos adversos no mencionados, usos no declarados, entre otros, fueron el punto de partida que despertó el interés, que haría fijar la atención de investigadores, sobre la seguridad de los consumidores.

El resultado de la mezcla de vívidas experiencias sumado a la preocupación por prevenir más fatalidades fue que, diversos países en colaboración centraron esfuerzos para el establecimiento de estándares de calidad de los medicamentos. La Food and drug administration (FDA, por sus siglas en inglés) en sus inicios, en 1906, publicó en Estados Unidos una Ley de alimentos, medicamentos y cosméticos. Además de tomar medidas contra riesgos asociados a los medicamentos, se consensó lo concerniente a experiencias previas, este conocimiento derivó en concientizarse acerca de la importancia de la calidad. Pronto, en los años sesenta, la regulación de medicamentos se formalizaría con el establecimiento de leyes, directrices o reglamentos con mayor auge. Al mismo tiempo, se incrementó el interés de expertos por la obtención de la unificación de las diversas regulaciones aplicables a la industria farmacéutica, con la finalidad de contribuir al mejoramiento de la calidad, constituyéndose así, los Organismos internacionales que hoy día dan origen a la regulación.

Los Estados Unidos con la FDA, posterior a la declaración de Helsinki, en la Unión Europea se creó la European medicines agency (EMA, por sus siglas en inglés). De más reciente creación, la International conference of harmonization (ICH, por sus siglas en inglés); también llamada alianza tripartita, que representa: Japón, Estados Unidos de América

y la Unión Europea; tuvo la iniciativa de crear la reglamentación más exacta y concisa de los requisitos para la elaboración de medicamentos; ellos son algunos de los Organismos internacionales reconocidos, que dan vía a la armonización de los diferentes lineamientos regionales, creados en pro de conjuntar distintas perspectivas de calidad. Dichos organismos y otros técnicos especializados, agencias reguladoras y comités cuya función es la de elaborar guías especializadas, derivadas de requisitos internacionales; han diversificado sus líneas de especialización.

En materia de calidad, traducida como seguridad de los consumidores; la vigilancia del cumplimiento de la normatividad está determinada por las autoridades sanitarias de cada país.

Derivado del esfuerzo de organismos internacionales y comités especializados, por lograr una estandarización de la amplia gama de regulaciones a nivel mundial; la conceptualización de la calidad se ha tenido que ver armonizada a través de la conjunción de distintos requisitos establecidos para la fabricación de los medicamentos. El conjunto de reglas que dan cabida a la calidad de los medicamentos; mismo en el que subyace la consulta y apego a requisitos internacionales; mundialmente conocido como GMP (por sus siglas en inglés Good manufacturing practices) son los requisitos mínimos, de común acuerdo que rigen los procesos de fabricación de medicamentos.

Además de estar obligados a cumplir con requisitos GMP, los establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos tienen la obligación de cumplir con normativas locales y regionales, que son cada vez más complejas e integrales. La finalidad es, fomentar la responsabilidad y compromiso que, como organizaciones, tienen para con la seguridad de

los consumidores mediante la fabricación de productos de alta calidad, a la vez de incursionar en un mercado más globalizado. Según Mohammed-Ziegler, Steff y Halmai-Varényi (2013):

Las Buenas prácticas de manufactura (GMP, por sus siglas en inglés) son una colección de recomendaciones que obligan a los fabricantes (por la fuerza de la ley) considerar, para generar acciones proactivas que logren mantenimiento de la seguridad del paciente. Lo cual significa que éstas son utilizadas principalmente para reducir el riesgo inherente en cualquier sitio de fabricación mediante el aseguramiento de que el producto se encuentra libre de contaminación-cruzada o cualquier peligro asociado a su fabricación. Por lo cual, también son consideradas parte de las actividades del aseguramiento de calidad (QA), para asegurar que los productos son producidos de manera consistente y controlados de acuerdo con los estándares de calidad; que son apropiados para su uso (p. 1).

Bajo la consideración de que todo establecimiento dedicado a la fabricación y manejo de medicamentos se encuentran inherentemente expuestos a riesgos, aunado a la deficiente utilización de normativas referentes a riesgos, ya antes publicadas; recientemente la OMS, con la ayuda del Comité experto en especificaciones para preparaciones farmacéuticas; incluyó en el documento Technical report series 981, durante el año 2013, en su apartado llamado anexo 2, la reafirmación de prácticas dirigidas a la administración de riesgos de calidad en el ámbito farmacéutico. En el citado anexo, se establecen nuevamente las bases para el desarrollo e implementación de un efectivo sistema de gestión de riesgos de calidad en industria farmacéutica; lo cual, expone la necesidad integrar de manera imperativa la

gestión de riesgos de calidad, en los sistemas de calidad farmacéuticos, alineándose así a la tendencia de robustecerlos.

2.1.2 Gestión de riesgos de calidad IF en México

Las Normas Oficiales Mexicanas, son directrices regionales, cuya finalidad es establecer estándares diversos, a los que determinados sectores empresariales deben apearse para operar. La industria farmacéutica se encuentra regida por la NOM-059-SSA1-2015-Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, bajo el marco jurídico de la Ley General de Salud.

En su contenido, la actualización del año 2015, consolida determinantemente la inclusión de prácticas de gestión riesgos de calidad. A continuación, el extracto del punto que incluye el requisito:

Punto 6. Gestión de riesgos de calidad, indica:

- El establecimiento debe contar con un sistema de gestión de riesgos de calidad que asegure de forma científica y sistemática las acciones para identificar, mitigar y controlar las fallas potenciales en los sistemas, operaciones y procesos que afecten la calidad de los productos.
- La metodología para el análisis de riesgo en los sistemas, las operaciones y los procesos deberán estar sustentados en herramientas de análisis comprobadas que aseguren la gestión efectiva y lógica de las prioridades y estrategias para la gestión de riesgos de calidad.

- Debe existir un conjunto de procedimientos que evidencien la implementación, capacitación y calificación del personal encargado del sistema de gestión de riesgos de calidad y su aplicación.
- Las valoraciones de riesgo realizados deberán ser documentados de forma tal que sean la base para la elaboración del plan maestro de validación, así como la evidencia técnica para las desviaciones y cambios críticos de sistemas, operaciones y procesos y ser el soporte de evaluación de acciones preventivas y correctivas.
- Deberá existir un método eficiente de comunicación que asegure que el análisis y acciones documentadas en la metodología de riesgo es del conocimiento de la organización como parte del sistema de gestión de calidad.
- Se debe establecer la verificación continua del resultado del proceso de gestión de riesgos de calidad que garanticen su vigencia y la robustez del sistema de gestión de calidad (p.21).

Asimismo, incluye la propuesta de una guía para la implementación de la gestión de riesgos en materia de calidad. Esta guía, es equivalente al contenido de la guía ICH Q9 en materia de gestión de riesgos de calidad. La cual, además de resaltar sus beneficios, también propone la metodología y herramientas a utilizar. Mediante una sugerente aplicación formal y sistemática, su finalidad es promover la administración de los riesgos a través de acciones como, identificar, mitigar y controlar riesgos potenciales a la calidad; apoyar a la organización en la toma de decisiones; incluyente de la mejora continua.

En el año 2001, se creó un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, la Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS), sus atribuciones se enmarcan en materia de regulación, control y fomento sanitarios; ha implementado una estrategia integral, de clase mundial, con visión en salud pública, con la que regula y sustenta jurídicamente el control sanitario, que contribuye al logro del objetivo supremo: la salud de la población. En la actualidad, este órgano se encarga del control y vigilancia de los establecimientos dedicados a la producción, comercialización, importación y exportación de medicamentos y tecnologías para la salud, entre otros. Para tener medicamentos seguros, eficaces y de calidad, se requiere vincular el proceso que inicia con la fabricación y el desarrollo de nuevos medicamentos, continúa con las etapas de licenciamiento y/o autorización, almacenamiento, distribución y comercialización posterior (Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios, 2015).

La responsabilidad de la industria farmacéutica, para demostrar el cumplimiento de los requisitos mínimos que expone la COFEPRIS, ya sea regulatoria o no regulatoria, requiere de unir y alinear objetivos con unidades de control analítico. Ya que los medicamentos producidos por la Industria farmacéutica deben mantener estricto apego a las directrices impuestas. El control analítico casi siempre se maneja a través de laboratorios y es competencia de la Comisión de control analítico y ampliación de cobertura establecer lineamientos, criterios y procedimientos de operación aplicables al control analítico (Reglamento de la Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios, 2004).

2.1.3 Otras normativas aplicables al sector farmacéutico

2.1.3.1 ICH Q9. Gestión de riesgos de la calidad (Quality risk management)

La Conferencia internacional sobre la armonización de requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH), comúnmente analiza, discute y formula recomendaciones sobre las mejores maneras posibles, para lograr la mayor armonización de las directrices técnicas y los requisitos para el registro de productos farmacéuticos, que faciliten su interpretación y aplicación. En la redacción de su guía ICH Q9 (2005), aborda el tema de gestión de riesgo de calidad, de manera conjunta a los procesos productivos y procesos del sistema de gestión de calidad. En ella se define la gestión de riesgos de calidad como:

Proceso sistemático que consiste en valorar, comunicar y revisar los riesgos que pueden afectar la calidad de un medicamento durante toda su vida. Los principios sobre los que se basa son:

1. La evaluación de los riesgos para la calidad debe basarse en conocimientos científicos y ha de estar ligada en última instancia a la protección de los pacientes.
2. El nivel de esfuerzo, de detalle y el volumen de documentación que supone el proceso de gestión de riesgos para la calidad tiene que estar en relación con el nivel del riesgo (ICH Q9, p. 2).

Con la misma finalidad que pretendió en sus inicios, también hoy ofrece, como beneficio, la mejora de la calidad de productos farmacéuticos, encaminados hacia una visión que promueva el aseguramiento de la calidad a través de procesos controlados a lo largo del

ciclo de vida de estos productos. Enfatiza la forma integral de gestión de riesgo de calidad y ciencia, según lo indica Mohammed-Ziegler I. y Medgyesi I. (2012), ya que promueve la colaboración entre la opinión científica y la práctica; al mismo tiempo que invita a mejorar el control de la calidad, con fundamento en un control documental.

La consulta y difusión de esta guía constituye un inicio formal, destinado a mejorar la calidad de productos farmacéuticos, alinea los procesos implicados en el ciclo de vida de dichos productos. Ofrece la posibilidad de incluirse en el sistema de gestión de calidad. Declara otros posibles usos y beneficios derivados de su aplicación, en los que incluye, a Laboratorios de control y Estudios de estabilidad.

2.1.3.2 ICH Q10. Sistema de calidad farmacéutico (Pharmaceutical quality systems)

El organismo ICH, en su guía Q10 , resalta la importancia de la calidad a lo largo del ciclo de vida del producto farmacéutico. Propone la integración del conjunto de etapas del desarrollo del producto a las etapas operativas como un mismo sistema y bajo el enfoque de control de calidad. Lo anterior sugiere que esta guía edifica la conexión que une, el sustento empírico del producto con la evidencia práctica del proceso de producción del producto. La integración la conceptualiza como Sistema de Calidad Farmacéutico (PQS, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo es el mejorar el control y facilitar la mejora del desarrollo-fabricación del producto. Igualmente, describe de manera general la coordinación entre la gestión de riesgos y la gestión del conocimiento, en el entendido de que ambos alimentan y

retroalimentan el sistema PQS (ICH Q10, 2007). Las consideraciones para la implementación del sistema consisten en obtener los beneficios tanto de la gestión de riesgos como de la gestión de la calidad, en etapas tempranas, como lo es la etapa de diseño; en los procesos de fabricación; durante la comprobación del cumplimiento de especificaciones, así como de la post venta.

2.1.3.3 Calidad desde el diseño

El nuevo enfoque dirigido al mejoramiento de calidad es el resultado de diversas conclusiones en las que convergen distintos estudios de calidad. Se fundamenta en el empleo de ciencia verificable y en la toma de decisiones en función del riesgo en calidad, como aseguran García-Aponte, Vallejo- Díaz B y Mora-Huertas (2015), ambos soportes están encaminados a diseñar un producto farmacéutico que cuente con bases científicas y procesos más controlados; es decir, la información suficiente que asegure su éxito. Aunque esta visión ya había sido mencionada dentro de la guía en ICH Q10, hoy se considera como el principal soporte de los sistemas de gestión. Tal como lo exponen García-Aponte, Vallejo-Díaz y Mora-Huertas (2015), en su artículo, “La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica”; su enfoque se origina en la filosofía de Control de la calidad total (TQM, por sus siglas en inglés); ellos explican que su consolidación dentro de un entorno farmacéutico se deriva de los siguientes factores:

1. Disponibilidad de guías sobre desarrollo farmacéutico y aplicación del concepto de criticidad.

2. La evolución del concepto de vigilancia de organismos internacionales.
3. El desarrollo de herramientas sistemáticas.
4. Toma de decisiones basadas en el riesgo.

A lo anterior se une la perspectiva de Mohammed-Ziegler, Steff I y Halmai-Varényi (2013), quienes hablan sobre lo esencial de la construcción de la calidad, desde la etapa de diseño. Así, las decisiones tecnológicas pueden establecerse, con base en justificaciones científicas verdaderas, a través del curso del análisis de riesgos de calidad. Incluso, García-Aponte, Vallejo-Díaz y Mora-Huertas (2015), comentan que la calidad considerada desde la etapa de diseño ofrece ventajas sobre modelos previos de aseguramiento de calidad, es útil en sectores donde la calidad signifique diferenciación y flexibilización de los procesos, para que estimule el mejoramiento continuo y la innovación.

2.1.3.4 Reporte Técnico 981

Otra fuente de difusión con relevancia en la gestión de riesgos es el Reporte Técnico 981 (OMS, 2013), en su anexo 2, incluye un proceso de evaluación de riesgos individuales relacionados con productos específicos, con materias primas y el reconocimiento de peligros en etapas específicas de producción y/o distribución. Los resultados y análisis que derivan de esta evaluación permiten a autoridades regulatorias mejorar el control de medicamentos a través de la efectividad de la gestión de riesgos. También provee un entendimiento racional del riesgo, para mitigarlo a través de controles apropiados y robustos, el Reporte tiene el objetivo de asistir en el desarrollo e implementación de una gestión de riesgos de calidad,

efectiva; también pretende dar soporte al ciclo de vida del producto, desde etapas de investigación y desarrollo (I&D), fuente de materiales (Proveedores), manufactura (Validación de procesos), empaque (Inspecciones de Materiales de Acondicionamiento), muestreo (Reglas y procesos), almacenamiento y distribución (Logística y Cadena de suministro). Basada en los mismos principios que expone en su guía ICH Q9, el Reporte Técnico (OMS, 2013) menciona que una gestión de riesgos de calidad ofrece los siguientes beneficios:

1. Los principios de GRC pueden aplicarse tanto a autoridades regulatorias como a fabricantes farmacéuticos.
2. La toma de decisión con base científica puede incluirse dentro del proceso de gestión de riesgos de calidad.
3. Los recursos pueden focalizarse en riesgos para pacientes.
4. Pueden ahorrarse prácticas restrictivas e innecesarias.
5. Se facilita la comunicación y la transparencia.

La metodología del proceso contiene los siguientes principios:

1. Durante su aplicación, los procesos que usen la metodología de GRC, deben ser dinámicos, iterativos y resolutivo de cambios.
2. La capacidad para la mejora continua debe retroalimentarse del proceso de GRC (OMS, 2013).

2.2 Gestión de riesgos de calidad en el laboratorio de control analítico (LCA)

Tal como se mencionó en la sección anterior, la propuesta de implementación de un sistema de gestión de riesgo no solo beneficiaría de manera aislada a un proceso producto o servicio específico. De acuerdo con la revisión de los documentos disponibles, la guía ICH Q9, pionera en gestión de riesgos de calidad del sector farmacéutico, propone al Laboratorio de control analítico (LCA) como pretendiente a la retroalimentación obtenida de la implementación de esta gestión.

Los laboratorios de control analítico son sitios donde se genera la información científica y técnica que concierne al estado de ingreso tanto de insumos, materiales de referencia, reactivos, medicamentos, aditivos, entre otros. Por información técnica, se entienden todos los ensayos, análisis, estudios preclínicos y clínicos necesarios, según aplique, que por objetivo deben demostrar la calidad, seguridad y eficacia requeridos por el consumidor. En términos comunes, toda sustancia o producto utilizado tanto para fabricación como para consumo humano, directa o indirectamente, debe sujetarse a un estricto control y manejo. La Secretaría de Salud en su Reglamento de insumos para la salud (COFEPRIS, 2014), establece que los materiales, comúnmente denominados insumos, deben apearse a criterios específicos de calidad. Ya que todo insumo para la salud debe de cumplir, por ley, con especificaciones descritas en normas, en guías o farmacopeas, es de gran importancia que sus análisis se encuentren reflejados en documentos que constaten el cumplimiento de criterios de calidad.

Las condiciones sanitarias que aseguren la identidad, pureza, seguridad, calidad, estabilidad y esterilidad, de manera técnica, constituyen el fundamento de las pruebas de análisis de medicamentos. El resultado derivado del análisis de estas características debe demostrar que los productos se encuentran libres de alteración, adulteración y/o contaminación. Por lo anterior, es necesario establecer *especificaciones límite* que permitan sustentar la fiabilidad, seguridad y eficacia, de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de insumos para la salud (COFEPRIS, 2014).

Los sitios de análisis o LAC adquieren gran parte del compromiso por asegurar la calidad de los medicamentos; tanto los fabricados como los insumos y/o materiales utilizados para subsecuentes manufacturas. Todo material debe cumplir la calidad en absoluto apego a las especificaciones límite establecidas. Un correcto control analítico, consiste en administrar los análisis para la inspección de *materiales*, cuya información generada, antes, durante y después del proceso analítico, debe respetar los estándares establecidos. La información que comúnmente se administra, proviene de los métodos analíticos o métodos de análisis.

Las especificaciones, criterios de especificación, criterios para toma de muestras, reglas para almacenamiento de muestras de retención, así como su cantidad suficiente para análisis; son el resultado de trabajos de investigación y desarrollo que, a lo largo de los años, se han consolidado en función de las necesidades y avances tecnológicos referentes a la inspección de la calidad de *materiales*. En este contexto, es de suma importancia contar con prácticas que aseguren la efectividad de los análisis. A través del fomento del buen desempeño de las actividades realizadas dentro de las instalaciones del LCA, tanto las Buenas prácticas de laboratorio, como los procedimientos normalizados de operación brindan la

pauta para el control de la calidad de los resultados analíticos; razón por la cual, estos recintos forman parte de líneas con oportunidad de incrementar, mantener y más aún, de mejorar la calidad de sus servicios.

Lo anterior parte, de que las actividades de los LCA se encuentran regidas por un sistema de gestión de calidad, lo cual, implica que éstas se encuentran en control, a través del manejo adecuado de sus procesos. Estas actividades que se encuentran descritas en procedimientos normalizados, que son de manejo constante, marcan la pauta para su ejecución.

La ISO 9001 es el estándar de sistema de gestión de calidad más reconocido y utilizado globalmente para la estandarización de procesos. En recientes años este organismo ISO, publicó dos estándares dirigidos particularmente a la armonización de los sitios que ofrecen servicios de análisis; la guía 17025 concerniente a laboratorios de ensayo y calibración e ISO 15189 que delimita la competencia técnica a Laboratorios especializados en análisis clínicos. Ambas con el ofrecimiento de obtener una acreditación.

Las recientes exigencias en cuanto a confiabilidad de resultados analíticos, respecta; son más frecuentemente plasmadas tanto en estándares internacionales, como en normativas aplicables pertenecientes al sitio de ubicación del laboratorio. Una mejora en sus servicios que incremente su competencia técnica, así como insinuantes certificaciones y/o acreditaciones; han obligado a los LAC a emprender la búsqueda de más y mejores herramientas de mejora continua en la calidad de su servicio.

A razón de demostrar resultados confiables, la conjunción de esfuerzos que permitan un mejor control de las mediciones, dentro de los Laboratorios, ha considerado la implementación de nuevas estrategias.

Recientemente, la implementación de la gestión de riesgos de calidad ha sido de las estrategias a considerar, para la mejora continua de los LAC. Si bien es cierto que la participación de éstos en un sistema de gestión de calidad promueve la base para la estandarización de sus procesos, dónde el buen desarrollo de su sistema documental con fundamento en bases científicas y el dominio derivado de instrucciones claras, tendrán que ser el soporte de una correcta y efectiva ejecución de las actividades ahí dentro desempeñadas; no obstante, el cimiento de un sistema documental no construye por completo confiabilidad en su servicio. Dado que la confiabilidad de sus servicios radica en la fiabilidad de los resultados de análisis, es de vital importancia fijar la mirada en la unidad fundamental del que estos resultados derivan.

2.2.1 Los métodos de análisis/métodos de prueba en LAC

En el presente, pese a no contar con una definición precisa del concepto de método analítico, su conceptualización se encuentra arraigada a un modelo de investigación que se enfoca en un fenómeno en particular, a través de la descomposición de ese fenómeno. Lo anterior se contrapone a la necesidad de analizar un todo, por lo que fue necesario descomponerlo a razón de conocer los elementos que lo componen. Esta descomposición debió haberse realizado de manera ordenada y metódica, con la finalidad de mantener

instrucciones detalladas que permitieran su réplica, es decir, un procedimiento. Según lo expone la guía *The Fitness for purpose of analytical methods* (Eurachem, 2014), el término procedimiento de medición, es usado para describir un análisis cuantitativo, mismo que en ISO 17025 es denominado método; mientras que en ISO 15189, se nombra procedimiento de prueba. Todas las acepciones, refieren al conjunto de instrucciones que dan pie al proceso de análisis desarrollado en LAC.

Con la anterior conceptualización, los LCA basan su existencia en procedimientos instruccionales encaminados a la descomposición de un todo, con el objetivo de identificar sus componentes. Estos procedimientos, llamados métodos analíticos o métodos de análisis, son la unidad fundamental para obtener resultados sistemáticos y constituyen la esencia del servicio ofrecido por un LCA.

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), en su guía *la Garantía de la calidad en el laboratorio químico de control de los alimentos* (FAO, 1996, p. 39), muestra los principios generales que debe cumplir todo método de análisis:

1. El método elegido para el análisis deberá ser adecuado al fin para el que se requieren los resultados. Cuando se aplique un método de análisis a materiales de ensayo, deberán conocerse sus características de rendimiento en el laboratorio.
2. Todo método de análisis aplicado a materiales de ensayo deberá vigilarse de modo constante y llevar asociados procedimientos de control de calidad.

3. El analista que aplique un método de análisis a materiales de ensayo deberá haber demostrado su competencia al respecto.
4. Deberá haber pruebas documentales de que todos estos principios se respetan.

La presente sección particulariza el tema de métodos de análisis, por tanto, enuncia los tipos de métodos que existen, de acuerdo con lo indicado en la guía de la FAO (1996). La intención de exponerlos es brindar conocimiento para reforzar su importante participación dentro del sistema de gestión de calidad; y ahora, en la gestión de riesgos de calidad.

En la guía mencionada, la FAO (1996), describe cada uno de estos tipos de métodos de análisis, de la siguiente manera:

Métodos de referencia/oficiales

Estos métodos podrán ser especificados por los *Organismos reglamentarios* con fines de aplicaciones de normas o estipulados por organizaciones comerciales como base para resolver diferencias. Es necesario someterlos a un amplio proceso de ensayos entre laboratorios y documentar perfectamente sus características de rendimiento. La precisión de estos métodos (es decir, la coincidencia entre los resultados obtenidos en momentos diferentes, por analistas diferentes o en laboratorios diferentes) es muy importante. Es posible que estos métodos no sean sumamente exactos, es decir que pueden estar sujetos a un error sistemático que pudiera dar lugar a un resultado incorrecto, que afecta a todos los laboratorios del mismo modo y por tanto no influye en la validez de la comparación entre los resultados. Su característica más importante es su capacidad de producir resultados comparables en cualquier laboratorio competente.

En estos casos, el método debe de especificarse detalladamente y aplicarse con gran cuidado. Cualquier discrepancia con respecto al método prescrito podría dar lugar a un error sistemático que introduciría un sesgo en todos los resultados derivados de ese análisis.

Métodos ordinarios/oficiales

Estos métodos pueden ser estipulados por Organizaciones comerciales o por Organismos reglamentarios; son métodos que pueden aplicarse cotidianamente al trabajo ordinario. Deben ser sometidos a numerosos ensayos comparados entre laboratorios y, aunque no suelen tener las mismas características de alto rendimiento que los métodos de referencia, son más rápidos, más prácticos y menos costosos; tienen precisión y exactitud suficientes para la mayoría de los materiales de ensayo. Deben presentar un grado aceptable de coincidencia con el método de referencia, en lo que respecta al valor "verdadero" del parámetro medido, en particular cuando éste está próximo a ser utilizado en un nivel más alto, como en la aplicación de normas. En el caso de que un determinado resultado presente incongruencia, el material deberá analizarse de nuevo, aplicando el método de referencia.

Métodos ordinarios/internos

Puede tratarse de métodos de análisis elaborados en el laboratorio; aunque es posible que algunos sean nuevos, lo más frecuente es que se basen en un método oficial que se ha simplificado de modo tal, que resulte más fácil, rápido, barato y cómodo de aplicar. Normalmente no se someten a ensayos entre laboratorios, pero muestran características de rendimiento (distintas de la reproducibilidad entre laboratorios), que son comparables a las del método oficial. Al igual que otros métodos ordinarios, deben coincidir perfectamente con el método de referencia en lo que respecta a los valores próximos al nivel utilizado en las

normas y, en caso de duda acerca de un resultado, se debe aplicar el método de referencia en un nuevo análisis.

Métodos de selección

En el caso en el que el nivel del analito contenido en la muestra no tendrá posterior interés, puede utilizarse un método de "selección" para seleccionar las muestras que merecen un análisis más detenido. Estos métodos suelen basarse en una técnica muy distinta de la utilizada en el método de referencia. El método de selección será rápido, sencillo, resistente y práctico para el número (habitualmente) muy reducido de matrices en las que se utiliza y, como indica su nombre, proporciona un medio muy fiable para distinguir entre unas pocas muestras en las que la concentración de analito podría aproximarse al nivel en que han de adoptarse y otras en donde no. Las características de rendimiento de un método de selección son muy distintas de las asociadas con un método de referencia. Los criterios de la "idoneidad para los fines a los que está destinado" difieren notablemente, pero en ambos casos es igualmente importante, por lo que respecta a la garantía de la calidad, un buen conocimiento de las características de rendimiento que determinan la idoneidad de uno y otro para sus fines respectivos (p. 41-43).

En México, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) es el documento expedido por la Secretaría de salud que consigna los métodos generales de análisis o métodos de referencia u oficiales. También contiene los requisitos sobre la identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos y productos biológicos y demás insumos para la salud. Este documento es emitido por un Organismo reglamentario con la finalidad de hacer del conocimiento a toda la industria farmacéutica, las altas,

modificaciones e incluso bajas de los métodos de referencia u oficiales en México. Este documento cuenta con su propia clasificación de los métodos; la cual, se basa en la naturaleza del método, clasificándolos como, fisicoquímicos, espectrofotométricos, cromatográficos, biológicos y microbiológicos. O bien, menciona otra clasificación misma que se basa en el propósito del método, cuya descripción es la siguiente (FEUM, 2015):

- Categoría I: Cuantificación de las materias primas o de los ingredientes farmacéuticos activos y conservantes en los productos farmacéuticos.
- Categoría II: Determinación de impurezas (productos de degradación, sustancias relacionadas, isómeros ópticos). (cuantitativas o pruebas límite):
- Categoría III: Determinación de las características de desempeño por ejemplo disolución, liberación de fármacos.
- Categoría IV: Pruebas de identificación de un analito en una muestra.

CAPÍTULO III

Validación de métodos analíticos

3.1 Definición de validación

Asimismo, contar con la contención de posibles incidentes derivados, como ejemplo, la guía ICH Q9, menciona como contribución particular de una gestión de riesgos de calidad, dentro de los LAC, el entendimiento de los resultados fuera de especificación, conocidos como OOS (por sus siglas en inglés Out Of Specification) a través de una perspectiva de riesgos. Otra de las contribuciones es la evaluación de la adecuación de almacenamiento y pruebas de productos intermedios, excipientes y materia prima, basada en análisis de riesgos principalmente.

Bajo esta misma línea, en el anexo 2 del Reporte Técnico 981 (OMS, 2013), también resalta como beneficio para LCA, a la gestión de riesgos de calidad, como un soporte de las actividades del laboratorio de control, así como de estudios de estabilidad; para evaluar y controlar riesgos de calidad. Riesgos previamente identificados como causa raíz de resultados fuera de especificación, períodos de re-control y fecha de vencimiento además de métodos de transferencia.

La guía de la Eurachem (2014), iniciativa del Reino Unido para promover buenas prácticas en la medición analítica, logró identificar seis principios de la práctica analítica que, se considera, constituyen las mejores prácticas. Los seis principios descritos son:

1. Deben realizarse mediciones analíticas para satisfacer un requisito específico.
2. Las mediciones analíticas se deben realizar a través de métodos y equipos que han sido probados para asegurarse de que son aptos para el propósito para el que están diseñados.
3. El personal responsable de realizar las mediciones analíticas debe estar calificado y mostrar competencia para llevar a cabo la tarea.
4. Debe realizarse una evaluación periódica del rendimiento técnico del Laboratorio.
5. Las mediciones analíticas realizadas en un laboratorio deben ser coherentes con las realizadas en otro laboratorio.
6. Las organizaciones que realizan mediciones analíticas deben tener bien definidos procedimientos de aseguramiento y control de calidad (p.2).

Con base en estos principios, se analiza la posibilidad de identificar los factores clave. Factores que innegablemente contribuyen de manera potencial a la calidad del servicio de LAC internamente. Dentro de estos factores que influyen en el servicio que ofrece un LAC, se encuentran: el personal, las instalaciones y controles ambientales; los equipos e instrumentos utilizados; muestreos y; manejo y manipulación de los elementos de prueba; así como el establecimiento de una vía de retroalimentación, derivada del contraste con otros laboratorios; todos ellos determinan el nivel de coherencia de aptitud y servicio. Tras la evaluación de este último, es posible verificar el grado de equivalencia de sus resultados respecto a otros Laboratorios, que pueden ser tanto nacionales como internacionales, según se expone en la guía de Eurachem (2014).

Particularmente, en el caso del manejo de métodos de análisis, de aquí en adelante MA, considerados la base de las mediciones o análisis porque, dentro de su contenido, se menciona paso a paso la metodología a seguir con la finalidad de ejecutar la medición de una característica particular, motivo de inspección; resulta relevante conocerlo a detalle.

La finalidad específica para crear un método analítico es contar con fundamento científico verificable; es considerado el punto de partida para su desarrollo como metodología. Si bien esta base científica es importante, no es el factor limitante para la obtención de resultados más exactos y precisos. Requerir una *evaluación* del método es para someterlo a la comprobación de uso, implica indirectamente el surgimiento de la necesidad de comprobar su efectividad. Por ello, surge el concepto de validación para satisfacer el indicativo de control, a través de una evaluación exhaustiva del método analítico, para dar permisividad al uso de este.

Tal como se menciona en la guía ISO 17025, validación se define como la confirmación por examen y la provisión de evidencia objetiva de que se cumplen los requisitos particulares para un uso específico propuesto. Por otro lado, la guía de la Eurachem (2014), menciona que la validación de un método nos da una idea acerca de las capacidades y limitaciones del método. Ambas coinciden en el hecho de comprobar la efectividad de uso de un método en particular (p.7).

También la NOM-059-SSA1-2015 cuenta con una definición del concepto validación, la concibe como una evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y

robustez. Por último, la ISO 9000:2000, define la validación como la confirmación del cumplimiento de los requisitos particulares para un uso específico, por medio de un examen y aporte de evidencia objetiva. La tabla 2 conjunta distintas definiciones del concepto validación (Eurachem, 2014, p. 7) e incluye la definición de la NOM-059-SSA1-2015.

Tabla 2.

Definiciones del concepto validación ISO 9000, ISO/IEC 17025 y VIM.

Definición	Referencia
Confirmación, a través de evidencia objetiva, que los requisitos para un uso específico o aplicabilidad están cubiertos.	ISO 9000
Confirmación mediante la examinación de evidencia objetiva de que los requisitos para un uso específico o aplicabilidad cumplen con ello.	ISO/IEC 17025
Verificación, donde los requisitos específicos son adecuados para un uso determinado.	VIM
Evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación científicas de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, a lo largo del todo el ciclo de vida de un producto, cuya finalidad es demostrar la funcionalidad, consistencia y robustez de un proceso dado en cuanto a su capacidad para entregar un producto de calidad.	NOM-059-SSA1-2015

Fuente: adaptación de la guía The fitness for purpose (Eurachem, 2014).

De la tabla anterior, se puede resumir que, la validación es considerado en general como un proceso. La validación consiste en llevar a cabo una evaluación de las capacidades o en su defecto de las limitaciones, de cualquier método. Tiene como finalidad generar

evidencia objetiva, que compruebe el cumplimiento de su uso, principalmente. Esta evidencia debe ser documentada e inferir resultados respecto a la robustez y consistencia del método. En resumen, una validación tiene como resultado, brindar cuanta más información que evidencie de la *confiabilidad* del método e indirectamente confiabilidad de la calidad de servicio. Asimismo, brinda la oportunidad de mejorar al método analítico per sé.

Todo lo comentado anteriormente, conlleva a enfatizar la importancia del proceso de validación de métodos, ya que los métodos de análisis son el punto de partida del que derivan las mediciones que determinan el cumplimiento de las condiciones sanitarias reglamentarias. Es importante considerar a la validación como la herramienta procedural, que de manera general brinda evidencia de la confiabilidad del método.

3.2 Validación de métodos analíticos

Los métodos analíticos son recopilados en compendios editados por Organismos reglamentarios de cierta región, país o nación. La reproducción total o parcial de las condiciones para realizar estos análisis, conlleva la dificultad de contar con todos los recursos necesarios para reproducir las condiciones establecidas, contar con equipos adecuados y realizar las actividades precisas para lograr desarrollar la metodología analítica al 100%, que no siempre es sencillo para todos los LCA. Lo anterior, resulta determinante y en algunos casos, limitante, para el logro de una adecuación total, que depende de las posibilidades y recursos con las que los LCA cuentan. Los resultados que de estas adecuaciones de análisis

se manejen, harán más o menos confiables y precisas las mediciones, en comparación con lo esperado, a su vez, expuesto en los métodos de análisis oficiales.

Para que las mediciones sean lo más precisas posible, además de hacer las adecuaciones pertinentes, es necesario comprobar y evidenciar la aptitud de uso de la metodología en cuestión. A través de una validación de métodos de análisis, los LCA evidencian de manera documental, la metodología considerada *alternativa* (adecuación del método en función de sus recursos) a utilizar. Sin importar que el método sea adecuado de una referencia u oficial, o sea un método de ordinario o interno, o en su defecto un método de selección; el análisis de medicamentos que se lleve a cabo mediante el uso de la metodología alternativa debe estar debidamente validada, por ende, documentada. Particularmente, la NOM-059-SSA1-2015, entre sus requerimientos indica, que debe ser efectuada la validación y la transferencia de métodos analíticos no farmacopeicos, así como estudios de aplicabilidad de métodos farmacopeicos, la calificación de equipos y calibración de instrumentos analíticos (p. 20). De manera específica el punto 9.12, refiere a la validación de métodos analítico, donde también indica que los métodos analíticos no farmacopeicos deben validarse conforme a sus protocolos considerando lo indicado en la FEUM; asimismo, cuando se utilizan métodos farmacopeicos, se debe demostrar la aplicabilidad al producto, bajo las condiciones de operación del laboratorio y en función del método analítico deseado (p. 32).

Por su parte, de la guía de Eurachem (2014) se extrae el precepto derivado de ISO 17025 que incluye como requisito la expresión de la necesidad de demostrar que los métodos son aptos para el propósito, con hincapié en la cláusula 5.4.2 "El laboratorio de ensayo y/o

calibración debe utilizar métodos, incluyendo los métodos de toma de muestras, que satisfagan las necesidades del cliente y que sean apropiados para los ensayos y/o calibraciones a los que se compromete ..." y más adelante:" Cuando el cliente no especifica el método que se utilizará, el laboratorio debe seleccionar los métodos apropiados ... ". También se detalla en ISO 17025 cláusula 4.4.2. El Laboratorio debe confirmar que puede aplicar correctamente los métodos estándar antes la introducción de los ensayos o calibraciones (p. 5).

Esto indica que, pese a que el laboratorio cuente en su totalidad con una reproducción total del método analítico, la verificación del método per sé, debe ser confirmada. Sin embargo, cuando el método requiera cambio importante, como un nuevo o similar instrumento, traslado de equipos, entre otros, se tendrá que realizar una validación total. En algunos laboratorios, la mayoría de las mediciones y ensayos se realizan con procedimientos comerciales que ya han sido validados por el fabricante, pero que necesitan ser verificados por el usuario final. Tal como lo mencionó la guía Eurachem (2014), hace referencia en lo indicado en ISO 15189 "...los procedimientos de examen utilizados sin modificación estarán sujetos a verificación independiente por el laboratorio antes de ser introducido en el uso rutinario" (p. 11).

De lo anterior no solo se desprende la necesidad por comparar métodos, o adecuaciones en función de los recursos del laboratorio; sino que también se deriva, la exigencia de la formalización de las validaciones de métodos analíticos que cumplan con el requerimiento de comprobar la efectividad de su uso. El hecho de concertar todos los factores o elementos que afectan directamente a los procedimientos metodológicos ha derivado en

estudios e investigaciones robustas, mismos que han concluido en la redacción de diversas guías referentes al tema. Estas guías en general buscan encaminar una validación efectiva de métodos analíticos. Ya que en éstas se exponen los requerimientos para el cumplimiento de criterios específicos, también conocidos como parámetros; éstos son establecidos para comprobar la aplicabilidad de los métodos de análisis. por lo que, el contenido de las guías de validación, proporcionan orientación a los laboratorios, para el buen desarrollo de dicho proceso.

En términos generales, todas las guías mencionan explícita o implícitamente, dos elementos comunes a considerar para llevar a cabo una validación de métodos analíticos; un método de análisis formal, y tipo/forma farmacéutica de fármaco, también llamado matriz.

- 1 Método de análisis. También llamado método analítico cuya finalidad es comprobar una característica definida del medicamento/fármaco, comparado con un criterio de aceptación establecido para tal característica (Process validation: general principles and practices, 2011).
- 2 Matriz. Refiere a su clasificación con base en dos aspectos, forma farmacéutica y tipo de fármaco.

Ya en materia de estudio, la validación se compone de distintos elementos, manejados como factores de validación. Esta composición surge de investigaciones referentes a la comprobación de su efectividad, mediante la conjunción con la estadística. Los criterios de aceptación establecidos para la explicación de 'la razón de ser' de los métodos generales de análisis, al dar la información sustentada acerca de su efectividad y confiabilidad de resultados:

- 1 Uso/finalidad de la metodología analítica. Muestra el propósito del análisis del fármaco.
- 2 Parámetros de desempeño. Parámetro específico que evaluar en la validación.
- 3 Sistema(s) de medición. Métodos a través de los cuales se le da cumplimiento a los criterios/parámetros. También se define como la secuencia lógica de operaciones descritas genéricamente usadas en la ejecución de medidas.
- 4 Especificación/criterio de aceptación. Es el límite permisible determinado, para un método de medición en particular.
- 5 Estadística. Tratamiento estadístico de datos obtenidos a través del método de medición.

Dada la relevancia de que una validación se desarrolle de manera adecuada y eficaz, porque a través de ella se asegura el resultado de la calidad del medicamento; la ventaja que crea el mantener un control preciso de los riesgos que ésta conlleva, contribuye a aumentar la seguridad y confiabilidad tanto de los resultados del análisis, así como de la calidad del medicamento. La guía de la Eurachem (2014) referente a la finalidad del propósito de los métodos analíticos, define a la validación de métodos como el proceso de definir un requerimiento analítico y confirmar que el método es consistente considerando las capacidades que se requieren para su aplicación (p. 16).

3.3 Importancia de la validación de métodos de análisis

A pesar del desconocimiento popular acerca de los procesos y/o actividades desarrolladas en los LAC la confiabilidad yace en el nivel de experiencia, compromiso y

manejo de resultados que se encuentran bajo un equilibrio o combinación tal, que asegura el pleno control sobre todos y cada uno de los componentes del laboratorio, tanto del personal, materiales y métodos; destinados a ofrecer servicios de calidad. La importancia que cobra la validación de los métodos de análisis radica en:

- 1 Asegurar la confiabilidad de la medida analítica derivada del método.
- 2 Retar el compromiso y la ética del profesional de laboratorio.
- 3 Contribuir con el buen desarrollo del método.

Una vez que el desarrollo método está terminado, el laboratorio debe documentar la medición procedimiento en detalle mediante un protocolo/procedimientos estandarizado. Cabe mencionar que hay dos enfoques principales para el método validación; uno es la comparación entre laboratorios y el otro es en un solo laboratorio. De acuerdo con la guía Eurachem (2014), el enfoque entre laboratorios a menudo denominado "estudios de colaboración" o "estudios cooperativos", consiste en que, si un método en desarrollo va a tener un alcance de utilización para otros laboratorios, un método que posiblemente sea publicado debe tener bases de comparación entre laboratorios. De esta manera se demuestra que es o no, robusto. Los métodos publicados normalmente contienen precisión (repetibilidad, reproducibilidad y/o los correspondientes límites de precisión) y, a veces, el sesgo de las estimaciones. Por otro lado, cuando un método ha sido validado e incluido en normas, tales como ISO, CEN o AOAC Internacional, el usuario normalmente sólo necesita verificar los datos de rendimiento publicados y/o establecer los datos de rendimiento para su propio uso del método. A diferencia de éste, el segundo enfoque, consiste en que, cuando

necesita un método, y éste no está disponible en una publicación, tal método puede ser desarrollado para su uso en ese laboratorio (p. 13).

El laboratorio debe decidir qué características de rendimiento necesitan ser investigadas a fin de validar el método, asimismo, el grado de detalle de la investigación de la característica en particular, el estado del método y la competencia del laboratorio entre otras cosas. Lo cual, según la guía Eurachem (2014) es reconocido en la norma ISO 17025, cláusula 5.4.5.3 como “La validación es siempre un equilibrio entre costos, riesgos y técnica”; en la que el laboratorio debe hacer todo lo posible dentro de las limitaciones impuestas, teniendo en cuenta al cliente y los requisitos reglamentarios, experiencia del método existente, herramientas disponibles y la necesidad de compatibilidad metrológica con otros métodos similares ya en uso, en el laboratorio o utilizado por otros laboratorios. Dentro de las herramientas, se pueden nombrar: el uso de blancos; ya sea como reactivos o como muestras, muestras de rutina, materiales y/o soluciones añadidas, materiales acarreados/concurrentes, estándares y estadística (p. 13).

3.4 Proceso de validación de métodos analíticos

En estricta teoría la validación constituye el análisis de todo lo que podría provocar afectación al desarrollo de los métodos analíticos, recientemente algunas publicaciones han incluido la propuesta de un proceso secuencial y estandarizado que expone específicamente los pasos involucrados; tal como lo exponen la guía Eurachem (2014) y Chandran y Singh (2007); las actividades involucradas además de los requerimientos de cada paso del proceso de validación, se representa en el diagrama de flujo (figura 3), de acuerdo con lo expuesto en la guía Eurachem (2014).

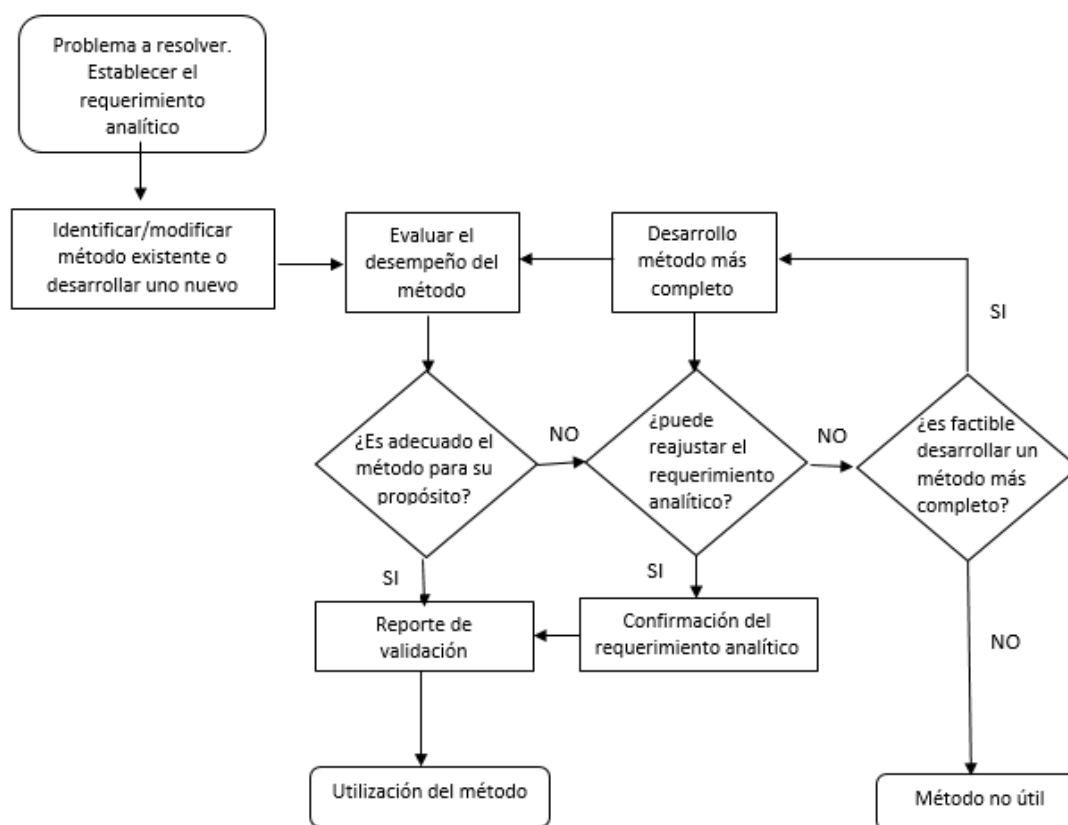


Figura 3. El proceso de validación de métodos.

Fuente: adaptado de the fitness for purpose, Eurachem (2014).

3.5 Parámetros de desempeño

En relación con lo expuesto en la guía the fitness for purpose, (Eurachem, 2014), a continuación, se presentan los parámetros de desempeño establecidos.

Selectividad

También conocido como especificidad, se refiere a la medida en que el método puede ser usado para determinar analitos específicos en mezclas o matrices sin interferencias de otros componentes de comportamiento similar.

Es importante mencionar que los métodos de análisis consisten en un “sistema de medición” que puede ser o no precedida por un aislamiento, lo cual depende de sí se requiere mejorar la selectividad del sistema de medición, ya que las interferencias, clasificadas como efectos fijos o efectos proporcionales; pueden causar mayor o menor sesgo, en su defecto; éstas son independientes de la concentración del analito en cuestión. Un aspecto importante que debe ser considerado es si el analito puede existir en más de una forma dentro de la muestra.

Límite de detección y Límite de cuantificación

Cuando las mediciones se realizan a bajas concentraciones, hay tres conceptos generales que se deben considerar. En primer lugar, puede ser necesario establecer un valor del resultado para indicar un nivel de analito que es significativamente diferente de cero. Este nivel se conoce como la “valor crítico” o “límite de decisión”. En segundo lugar, es importante conocer la más baja concentración del analito que puede detectarse por el método a un determinado nivel de confianza, términos tales como “límite de detección” (LOD),

“valor mínimo detectable” o “límite de detección”. En tercer lugar, también es importante establecer el más bajo nivel en el que el rendimiento es aceptable para un resultado. Este concepto, normalmente se conoce como el límite de cuantificación (LC). ISO utiliza como mínimo un término general “valor detectable de la variable de estado neto”, que para la química se traduce como “mínima concentración neta detectable”. Los términos "valor crítico", “límite de detección” (LOD) y “límite de cuantificación” (LC) son utilizado para los tres conceptos anteriores. Así mismo es necesario, también distinguir entre, límite de detección del instrumento y límite de detección del método.

Rango de trabajo

Es el intervalo durante el cual el método proporciona resultados con incertidumbre aceptable. El extremo inferior del rango de trabajo está delimitado por el “límite de cuantificación” LOQ. El extremo superior de la gama de trabajo se define a través de las concentraciones en las que se presenten anomalías significativas del método.

A fin de que evaluar el rango de trabajo, el laboratorio debe considerar tanto la linealidad y el procedimiento de calibración propuesta. De igual manera que el parámetro anterior, se debe hacer distinción entre intervalo de trabajo del método e intervalo de trabajo del instrumento.

Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica es el cambio en la respuesta del instrumento, que corresponde a un cambio en la medida (por ejemplo, concentración del analito), es decir, el gradiente de la respuesta. El prefijo 'analítica' es recomendado para evitar confusión con

'sensibilidad diagnóstica' utilizado en el laboratorio medicina. No es una característica particular del rendimiento. Esta puede ser usada como una verificación de la actuación de un instrumento sobre los cuáles, a veces se podrían requerir controles a efectuar.

Veracidad

Algunas características de rendimiento como son veracidad, *precisión* e *incertidumbre* son utilizadas para describir la calidad de los resultados obtenidos mediante un método. Sin embargo, los científicos con frecuencia utilizan diferentes conceptos como, tipos de error (aleatorio, sistemático y otros errores), exactitud (veracidad y precisión) e incertidumbre. Algunos de estos conceptos tienen un significado cualitativo y algunos son cuantitativo. La Veracidad de una medida/resultado es una expresión de la forma de redondeo/cierre de la media de un número infinito de resultados (producida por el método) es un valor de referencia.

Debido a que no es posible tomar un número infinito de las mediciones, la veracidad no se puede medir. Podemos, sin embargo, hacer una evaluación práctica del apego a la verdad. Esta evaluación es normalmente expresada cuantitativamente en términos de "sesgo". Hay tres enfoques generales disponibles: a) análisis de materiales de referencia, b) experimentos de recuperación utilizando muestras adicionadas, y c) comparación con los resultados obtenidos con otro Método. El objetivo es verificar que no existe un sesgo significativo en cualquiera de los casos a sabiendas de que el sesgo del método surge de los errores sistemáticos inherentes al método, con independencia; también surge de errores sistemáticos de laboratorio adicionales específicos para la interpretación del método. En

aislamiento, un laboratorio sólo se puede estimar la combinación del sesgo de estas dos fuentes.

Precisión

Aunada a este concepto, es importante mencionar que la replicación es esencial para la obtención fiable de estimaciones de las características de rendimiento del método tales como la precisión y el sesgo. Los experimentos que implican análisis repetidos deben ser diseñados para tomar en cuenta todas las variaciones posibles en las condiciones operativas, que se pueden esperar durante el uso rutinario del método. El objetivo debe ser determinar la variabilidad típica y no la variabilidad mínima.

La precisión (precisión de la medición) es una medida de lo cerca que los resultados son del uno al otro. Ello generalmente se expresa mediante parámetros estadísticos que describen la propagación de los resultados, por lo general la desviación estándar la cual se calcula a partir de los resultados obtenidos por la realización de mediciones repetidas bajo condiciones específicas. Términos como reproducibilidad y repetibilidad deben estar finamente definidos; el primer término, espera dar la más pequeña variación en los resultados, es una medida de la variabilidad en los resultados de una medición cuando se lleva a cabo por un solo analista utilizando el mismo equipo a través de un plazo de tiempo corto; por otro lado, la reproducibilidad, espera dar la mayor variación en los resultados, es una medida de la variabilidad en los resultados entre laboratorios.

Otro de los términos importantes a aclarar es el de la precisión intermedia que también se denomina a veces como reproducibilidad dentro del laboratorio, variación entre corridas, variación entre lotes o variación entre ensayos.

Incertidumbre

La incertidumbre es un intervalo asociado a un resultado de cualquier medición; en él se expresan toda posibilidad de valores que razonablemente pueden atribuirse a lo que se mide. Una incertidumbre debe tomar en cuenta, todo efecto reconocido, que afecte el resultado; de forma tal, que la incertidumbre asociada a cada efecto se combina siguiendo un procedimiento para su obtención. Éstos deben considerar:

- 1 Precisión global a largo plazo del método (precisión intermedia o reproducibilidad).
- 2 Sesgo y su incertidumbre, incluida la incertidumbre estadística que participan en el sesgo mediciones y la incertidumbre en el valor de referencia.
- 3 Calibración de equipo. Incertidumbre relacionada con la calibración de equipos tales como balanzas, termómetros, pipetas y frascos a menudo son insignificamente pequeña en comparación con la precisión global, la incertidumbre y el sesgo.
- 4 Efectos significativos de operación. Por ejemplo, la temperatura o el tiempo de desarrollo del método; su efecto puede ser necesario de considerar. Tales efectos pueden cuantificados por estudios de robustez.

Robustez

La 'resistencia' ('robustez') de un proceso analítico es “la medida de su capacidad para permanecer sin verse afectado por pequeñas, pero deliberadas variaciones en los parámetros del método”.

La robustez proporciona una indicación de la fiabilidad del método durante uso normal. Durante el proceso del método existen determinadas etapas que, por ejercer cierto efecto significativo en el funcionamiento del método, deben ser identificadas y de ser posible identificar la influencia en el método, utilizando una “prueba de robustez”. Ésta prueba implica aplicar cambios deliberados en el método, con la posterior investigación del efecto resultante y su afectación en el rendimiento del método. Lo anterior permite identificar las variables del método con efectos más o menos significativos, además de la garantía de la fiabilidad del método.

Resulta esencial, hoy día, fomentar la responsabilidad de la industria farmacéutica en México, respecto a la adopción de esta nueva cultura en riesgos. Con base en información proveniente de la Asociación mexicana de industrias de investigación farmacéutica (AMIIF 2015), el sector farmacéutico en México representa el segundo más importante, después del Automotriz, representa el 1.2% del PIB nacional. Además, México representa el 15% del mercado farmacéutico de América latina, lo que lo ubica en el segundo más grande de la región.

Derivado de lo anterior, el objetivo por mejorar en mayor grado la calidad de sus productos, ya que es un mercado en desarrollo ampliamente vinculado a la economía mundial (AMIIF 2015). Es por ello por lo que, bajo el compromiso de asegurar la eficacia y calidad de los medicamentos comercializados y distribuidos en el país, es necesario contar con sistemas que realcen la garantía de calidad de procesos y servicios. El objetivo por integrar tanto, el cumplimiento de BPM, el control de calidad de sus productos (QC) y, hoy en día una gestión de riesgos de calidad; determina la obligación que la industria farmacéutica

mexicana tiene, para cumplir con la exigencia de la sociedad hacia el aseguramiento de calidad de los medicamentos. Pese a los complementos sugeridos en distintas guías de validación, dirigidos a enriquecer la determinación de parámetros, resulta cada vez más confuso, el seguir la pauta que establece una guía u otra. Además, el deficiente enfoque de planeación y diseño de los métodos de análisis; ha sembrado la necesidad por complementar al proceso de validación de métodos, para lograr el cumplimiento normativo. Ello implica, la necesidad por adoptar la nueva estrategia, que consolide el control de calidad sobre los medicamentos; sobre todo, en la manera en la que el método de análisis de medicamentos se ha venido llevando a cabo por parte de los laboratorios responsables de dichos procesos.

La propuesta de poner práctica la gestión de riesgos de calidad aplicada al proceso de validación de métodos, con la finalidad de analizar aquellos riesgos que pongan en peligro la calidad expresada en seguridad y eficacia, para sus consumidores; a través de una metodología estandarizada que permita sostener la confiabilidad en el método analítico, es de suma importancia para que los resultados de un análisis de medicamentos sean no sólo confiables, sino que le dan la solidez necesaria a los datos obtenidos, que determinan una buena calidad de los mismos.

CAPÍTULO IV

Metodología propuesta para una gestión de riesgos

4.1 Metodología

La siguiente metodología propuesta, tiene como finalidad aplicar la gestión de riesgos en el proceso de validación de métodos analíticos, cuyo alcance se limita a métodos fisicoquímicos; con la finalidad de contribuir en el aseguramiento de calidad en la fase de análisis de medicamentos. Este trabajo se auxilia de algunas técnicas de evaluación de riesgos sugeridas en la guía ISO 31010. De tal manera que se puedan identificar, analizar y controlar los riesgos asociados a este proceso de validación; confirmando que los métodos analíticos fisicoquímicos son apropiados para un uso específico.

La información aquí manejada, deriva del ejercicio del seguimiento de una metodología que dé cumplimiento a los requisitos expuestos en la guía ISO 31000, en lo que respecta al entorno de un laboratorio de control analítico (LAC), considerado ya sea como una organización aislada o como parte de un sistema de gestión establecido. En dónde, como una organización prestadora del servicio, cuyo fin es proveer el desarrollo y ejecución de métodos analíticos, para comprobar la seguridad y eficacia de los medicamentos debe estar alineado a las tendencias armonizadas de las distintas regulaciones que le son aplicables.

Con el fin de identificar cada uno de los pasos a seguir de la metodología propuesta, a continuación, se muestra de manera general el establecimiento de los pasos, que serán descritos en cada uno de los siguientes numerales:

1. Establecimiento del contexto de un LCA.
2. Definición del proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos.
3. Aplicación del proceso de gestión de riesgos al proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos.
 - Identificación de riesgos.
 - Análisis de riesgos.
 - Estimación de riesgos.
4. Identificar controles operacionales para riesgos potenciales.
5. Propuesta de planes de tratamiento de riesgos identificados en el proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos.

4.1.1 Establecimiento del contexto de un LCA

El establecimiento del contexto que rodea a un laboratorio se elaboró mediante un análisis FODA (por sus siglas, fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas), que delimita la situación sobre del LCA actualmente. Este primer paso tiene la finalidad del entendimiento de los factores tanto interno como externos, que afectan a la organización.

Esta herramienta, si bien es de las más recurrentes en la actualidad, por ende, existe basta bibliografía al respecto. Los factores que se consideran para su construcción consisten en los mencionados en la referencia del documento, Enterprise risk management - Integrated framework (COSO, 2004), tales como internos, tecnología, personal, proceso e infraestructura; y externos, económicos, medio ambiente, políticos, sociales y de tendencias tecnológicas.

4.1.2 Definición del proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos

Debido a que, es de suma importancia conocer específicamente las etapas que componen el proceso de validación de métodos analíticos, es a través de la definición de un diagrama de flujo, que describa este proceso; lograr la atención específica en cada uno de los pasos, en especial para identificar posibles puntos de control, que se manejan actualmente.

Para su construcción se utilizó la base de la figura 3 en conjunto con la información obtenida del artículo de Chandran S. y Singh S. (2007).

4.1.3 Aplicación del proceso de gestión de riesgos al proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos

Con la finalidad de lograr una mejor comprensión del proceso de validación, una vez establecido el diagrama de flujo del proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos, se construyó una tabla en la que se condensó la interacción entre las entradas y las salidas, para cada uno de los pasos del proceso. La aplicación del proceso de gestión de riesgos consistió en utilizar la información de entradas y salidas para la identificación de los posibles riesgos de cada actividad; posteriormente un análisis de los riesgos identificados y finalmente una valoración/estimación del riesgo.

4.1.4 Identificación de riesgos

Para identificar los riesgos, a cada uno de los pasos descritos en el diagrama de flujo les fue aplicadas una serie de preguntas, cuyas respuestas arrojaron una amplia gama de posibles riesgos, en cada uno de ellos. Los cuestionamientos aplicados se basan en la consideración de aspectos principales de riesgos, cuyas respuestas se respondieron a manera de lluvia de ideas, considerando distintos escenarios posibles. Las preguntas con sus respectivas respuestas se conjuntaron en una tabla, mostrando así una tabla por paso del proceso, de acuerdo con lo siguiente: ¿Qué puede ocurrir?, ¿Cómo puede suceder?, ¿Por qué se puede presentar?, ¿Cuándo puede ocurrir? y ¿Qué consecuencias traería su ocurrencia?

Al final de cada tabla, se determinó uno o más criterios de riesgos, que constituyen de manera general, una fuente de riesgo. Las posibles fuentes de riesgo, de acuerdo con la filosofía de las 6M, se encuentran categorizadas en método, material, mano de obra, maquinaria, medio ambiente y medición.

4.1.5 Análisis de riesgos

En esta etapa de la metodología se estableció la cuantificación de dos factores de riesgo, como son severidad y ocurrencia, con la finalidad de obtener un valor sobre el nivel de riesgo que cada criterio de riesgo, presente. Para correlacionar los dos factores, cada uno de ellos se maneja mediante tablas, para su clasificación y valor asignado. La correlación de estos factores determinó un valor específico que cuantifica el nivel de riesgo que cada aspecto presentó, a través de la siguiente relación:

$$\text{SEVERIDAD X OCURRENCIA} = \text{NIVEL DE RIESGO}$$

4.1.6 Estimación de riesgos

El método de análisis de riesgo se utilizó para determinar el significado del nivel y tipo de riesgo, en la estimación o evaluación de riesgos identificados. Con lo anterior, se construye una matriz que expone la conjunción de la información generada a partir de los aspectos de riesgo identificados, sometidos a un análisis de riesgo; para conjuntarlo con el apoyo de la herramienta del análisis de modo y efecto de falla (FMEA).

4.2 Tratamiento de riesgos identificados en el proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos

Como parte de la tabla de FMEA, cada paso del proceso de validación cuenta con acciones propuestas para la contención de los riesgos previamente identificados. Estas acciones mencionadas en la columna denominada acciones tomadas, pueden o no constituir

parte de los controles con los que se opera el proceso de validación. Para hacer la distinción entre los que forman parte, de los que no; se construyó aparte, una tabla que menciona estas acciones propuestas, ahora denominadas medidas de control; con base en el entendido de que un riesgo puede aceptarse, rechazarse, mitigarse o transferirse. Además del control operacional se adjudica la fuente de riesgo que corresponde.

4.3. Caso práctico: metodología basada en una gestión de riesgo con aplicación al proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos.

4.3.1 Establecimiento del contexto de un LCA

Un LCA ofrece como servicio el análisis de medicamentos o insumos, actividad que forma parte del ciclo de vida de un fármaco; al asegurar que los resultados generan la confiabilidad, calidad, seguridad y eficacia para su consumidor.

Para cumplir lo anterior, es necesario que los LCA sean responsables de validar sus métodos de análisis, a través de un proceso determinado, evitando variaciones en él. Sin embargo, como cualquier otra organización, el LAC está expuesto a una serie de factores de diversas fuentes que afectan en mayor o menor medida sus procesos y, por ende, dejan a esta organización susceptible de riesgos que pudieran causar afectación en su servicio y satisfacción de sus clientes. Para establecer los límites del contexto a continuación se enuncia el resultado de la aplicación de la herramienta FODA (tabla 3).

Tabla 3.**FODA del entorno de un laboratorio de control analítico.**

Amenazas	Fortalezas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nuevas tecnologías en equipos e instrumentos de análisis, de alto costo y que requiera entrenamiento de personal. 2. Certificaciones y acreditaciones que involucran cumplimiento a nuevos requisitos normativos. 3. Competencia por parte de laboratorios llamados terceros autorizados. 4. Nuevas normativas de sustentabilidad. 5. Aumento en la importación de medicamentos extranjeros, que incluyan análisis de origen, con base en nuevas políticas de comercio. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adquisición de tecnología avanzadas que impliquen ahorros en tiempo y recursos. 2. Ser partícipe de un sistema de gestión de calidad. 3. Participación en estudios de colaboración e inter-laboratorios. 4. Ser partícipe de un sistema de gestión ambiental. 5. Metodologías de autoría propia. 6. Actualización oportuna de métodos, que involucra capacitaciones, adquisiciones de tecnología y armonización con estándares internacionales.
Debilidades	Oportunidades
<ol style="list-style-type: none"> 1. Grado de madurez de la organización. 2. Grado de madurez de los sistemas de gestión. 3. Grado de madurez de los procesos, incluidos los métodos de análisis. 4. Nuevos estándares de reciente imposición. 5. Demanda de los fármacos e insumos que se analizan. 6. Nivel de experiencia de los analistas. 7. Contexto cultural del país en el que se reside. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nuevas prácticas de gestión de riesgos de calidad. 2. Planeación a través de los requerimientos de usuario, con calidad desde diseño. 3. Uso común y generalizado de metodologías probadas, ya establecidas. 4. Disponibilidad de guías de validación de métodos. 5. Certificación de gestión de calidad de los procesos. 6. Inclusión en mercado internacional.

Fuente: Elaboración propia.

4.3.2 Definición del proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos.

Uno de los procesos sobre el cual se propone aplicar la metodología de gestión de riesgos, basada en requisitos ISO31000, es el de validación de métodos analíticos fisicoquímicos; éste pretende documentar y validar a través de experimentación y evidencia estadística acerca de la robustez de tales métodos. A manera de diagrama de flujo, toda actividad que conforma la estructura de este proceso de validación, donde se identifican fuentes de entrada, salidas posibles y puntos de control, en cada una etapa, se ilustra en la figura 4.

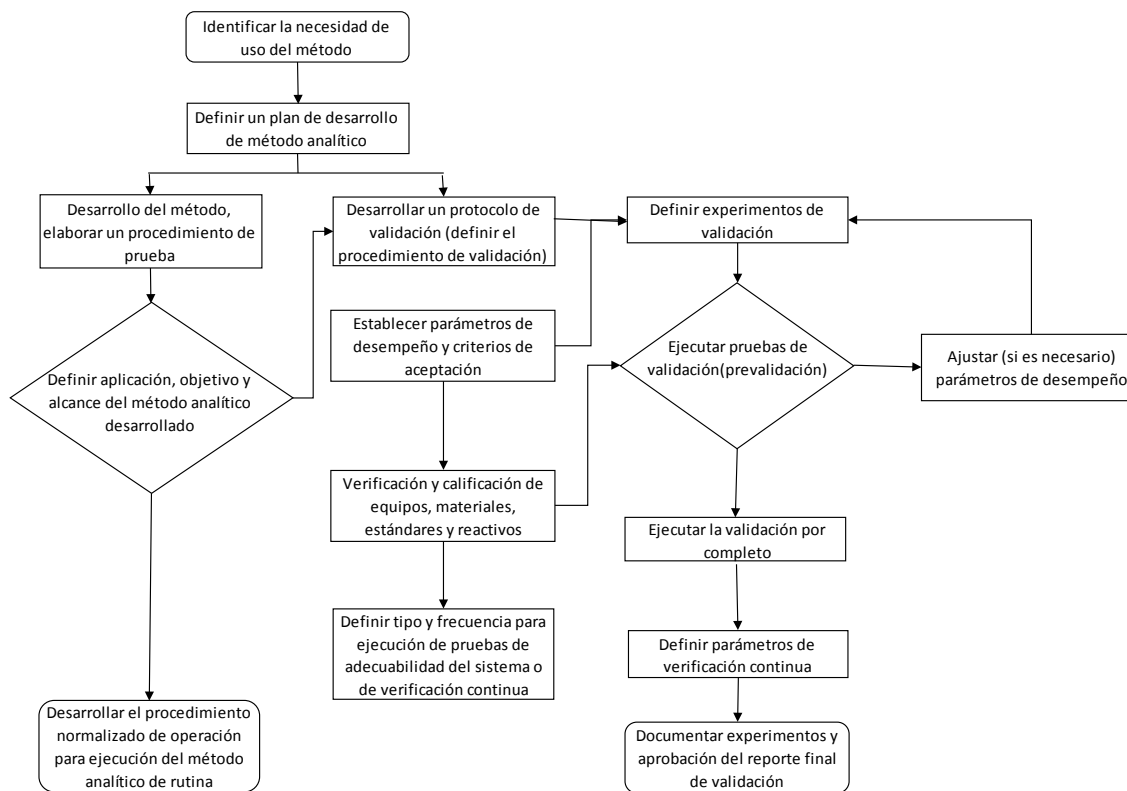


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos.

Fuente: adaptación de Chandran S. y Singh S. (2007).

4.3.3 Aplicación del proceso de gestión de riesgos al proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos.

Para la aplicación del proceso de gestión de riesgos, en primera instancia, cada actividad mencionada como un paso del proceso en el diagrama de flujo, fue considerada como un elemento individual de proceso que involucra una entrada y una salida. La tabla 4 muestra cada una de las actividades, los elementos de entrada y los elementos de salida. El manejo de las *entradas* consiste en aquellos elementos que requieren ser sometidos a un determinado proceso; las *salidas* consisten en aquellos elementos considerados como objetivos que pretenden alcanzarse o requisitos ideales de obtener de ese proceso.

Tabla 4.
Elementos de entrada y de salida en el proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos.

	Entradas	Salidas
1	Identificar la necesidad de uso del método	Planteamiento del problema Datos históricos Consulta bibliográfica
2	Definir un plan de desarrollo de método analítico	Plan de desarrollo de método analítico
3	Desarrollo del método, elaborar un procedimiento de prueba	Método analítico desarrollado: - Métodos analíticos farmacopeicos aplicables (generales y específicos) - Métodos analíticos de artículos de divulgación científica. Métodos internos desarrollados
4	Desarrollar un protocolo de validación (definir el procedimiento de validación)	Protocolo de validación de método analítico. Pruebas que van a ser sometidas a validación.
5	Definir aplicación, objetivo y alcance del método analítico desarrollado	Clasificación de método analítico en función de su propósito. Establecer muestra, muestreo, estándares, condiciones, reactivos, cálculos.
6	Establecer parámetros de desempeño y criterios de aceptación	Especificaciones objetivo de las pruebas, criterios de aceptación. Parámetros de desempeño aplicables.
7	Definir experimentos de validación	Establecer condiciones, equipos, instrumentos, reactivos, procedimientos de métodos de medición de parámetros de validación.
8	Verificación y calificación de equipos, materiales, estándares y reactivos	Confiabilidad en el uso de equipos e instrumentos. Condiciones óptimas de uso de estándares y reactivos. Trazabilidad Evidencia documental
9	Ejecutar pruebas de validación (pre-validación)	Resultados preliminares de los experimentos. Tratamiento de la muestra Manejo de placebos Condiciones de seguridad
10	Ajustar (si es necesario) parámetros de desempeño/criterios de aceptación	Modificaciones a pruebas o pasos del método propuesto sometidas a validación. Modificaciones las especificaciones, criterios de aceptación. Desviaciones
11	Ejecutar la validación por completo	Resultados de validación. Justificación de modificaciones presentadas.
12	Desarrollar el procedimiento normalizado de operación para ejecución de método analítico de rutina	Procedimiento normalizado de operación del Método analítico.
13	Definir parámetros de verificación continua	Pruebas que ejecutar durante la verificación continua. Puntos de control de proceso de fabricación de producto Puntos de control de proceso de método analítico
14	Definir tipo y frecuencia para ejecución de pruebas de adecuabilidad de sistema y/o de control analítico para una verificación de rutina	Pruebas de control analítico. Pruebas de revisión de rutina.
15	Documentar experimentos y aprobación del reporte final de validación	Conclusión de validación Justificación de modificaciones. Reporte de resultados.

Fuente: elaboración propia.

4.3.4 Identificación de riesgos.

Para la identificación de riesgos, cada actividad del proceso se sometió individualmente a una serie de preguntas, con el objeto de proponer situaciones de riesgo, que permitan visualizar una amplia gama de eventos por ocurrir, la manera en la que estos, pueden suceder, la razón por la cual suceden, el momento y las posibles consecuencias relacionadas. Se construyó una tabla por cada actividad del diagrama de la figura 4, en función de la consideración de los elementos de entrada y salida expuestos en la tabla 4.

El resultado se muestra en un conjunto de tablas (tablas de la 5 a la 19), y al final de cada tabla, se anota uno o más criterios de riesgos, que se comprobó que constituyen de manera general, una fuente de riesgo. Las posibles fuentes de riesgo, de acuerdo con la filosofía de las 6M, se encuentran categorizadas en método, material, mano de obra, maquinaria, medio ambiente y medición, es decir, las fuentes de riesgo identificadas se relacionan de la siguiente manera:

1. Mano de obra: analista
2. Maquinaria: equipos e instrumentos, estándares y reactivos
3. Medio ambiente: condiciones ambientales e instalaciones
4. Medición: protocolo de validación
5. Métodos: reglamentación (guías, procedimientos, normas y/o manuales)
6. Material: método analítico

Tabla 5.**Actividad 1: Identificar la necesidad de uso del método.**

¿Qué puede ocurrir?	<p>No se identifican los requerimientos adecuados para el desarrollo de un método analítico.</p> <p>No se cuenta con datos históricos del fármaco/insumo.</p> <p>Consulta bibliográfica en fuentes poco confiables.</p>
¿Cómo puede suceder?	<p>El cliente carece de información respecto a la necesidad. El cliente no expresó o no comunicó adecuadamente el requerimiento.</p> <p>El fármaco o insumo es de nueva creación, no cuenta con fabricación comercial. No cuenta con evidencia documental de su fabricación.</p> <p>La inexperiencia en la búsqueda en bases de datos de fuentes autorizadas o el desconocimiento de su existencia.</p>
¿Por qué se puede presentar?	<p>Porque no se conoce a detalle el fármaco/insumo. Porque la comunicación es deficiente o nula.</p> <p>Porque no es apta para fabricar. Porque no se cuenta con una cultura de documentar.</p> <p>Porque no hay capacitaciones referidas a búsquedas. Porque no se cuenta con los recursos para el acceso a fuentes primarias.</p>
¿Cuándo puede ocurrir?	<p>Durante la contratación del servicio, deficiencia en la comunicación tanto por parte del cliente (la expresa) como del personal del LAC (la entiende).</p> <p>Cuando se formula el nuevo fármaco/insumo, cuando se fabrica in situ, pero no se documenta el proceso.</p> <p>En la búsqueda de antecedentes de otras fuentes de análisis.</p>
¿Qué consecuencias traería?	<p>Que el método analítico carezca de fundamento y definición.</p> <p>Que el plan de desarrollo del método carezca de soporte, no cuenta con una base científica debidamente fundamentada.</p> <p>Que la base sobre la que se desarrolle el método carezca de razón.</p>

Nota: Criterio de riesgo identificado: analista y método analítico.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6.**Actividad 2: Definir un plan de desarrollo del método.**

¿Qué puede ocurrir?	Se cuenta con información insuficiente acerca del fármaco/insumo. Se toma información proveniente de referencias no autorizadas respecto del fármaco/insumo.
¿Cómo puede suceder?	El acceso limitado a fuentes de información o el Lac no es partícipe de organismos o asociaciones para actualización en materia de nuevos fármacos /insumos. La inexperiencia en búsqueda de información.
¿Por qué se puede presentar?	Por no contar con recursos económicos o por desconocimiento de la posible asociación con organismos de índole farmacéutica. Por desconocimiento del personal sobre aspectos de búsqueda o no tener claridad en el aspecto de búsqueda del método requerido.
¿Cuándo puede ocurrir?	Durante la investigación, durante la consulta de información acerca del método en particular. Durante el planteamiento del plan de desarrollo.
¿Qué consecuencias traería?	Una planeación deficiente de la validación del método. Tomar como base antecedentes insuficientes o erróneos.

Nota: Criterio de riesgo identificado: analista y reglamentación.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 7.**Actividad 3: Desarrollo del método, elaborar un procedimiento de prueba.**

¿Qué puede ocurrir?	<p>Falta definición en el propósito/objetivo para el cual se requiere el método analítico. Definir erróneamente el tipo y naturaleza del método. Existe un método que satisface la necesidad de uso, necesita adecuarse. No se encuentran antecedentes respecto a la problemática. El método proviene de una transferencia. Las condiciones, equipos, muestras, procesos de fabricación, materias primas, instalaciones, no son las indicadas en el método. El procedimiento de prueba no es claro ni sistemático. El procedimiento no cumple con el estándar del sistema documental.</p>
¿Cómo puede suceder?	<p>La falta de experiencia o mal entendimiento respecto al requerimiento de uso del método. Por un mal uso de la reglamentación consultada. Como resultado de la búsqueda, se encuentra un método adecuado. Al ser de carácter novedoso, no se cuenta con información suficiente para desarrollar el método. Existe la necesidad por ambas partes (laboratorio-cliente) de compartir el método analítico. El laboratorio no cuenta con infraestructura ni tecnología de análisis. La fuente del método difiere de la estandarización de documentos, en el laboratorio. El personal que elabora el procedimiento desconoce el estándar.</p>
¿Por qué se puede presentar?	<p>Porque el personal no cuenta con la experiencia. Porque el personal no cuenta con la capacitación para el uso. Porque se cuenta con antecedentes de fácil acceso. Porque es de nueva creación, no se tienen antecedentes al respecto. Porque se requiere de la colaboración de otro laboratorio para el análisis. Porque no se tienen proyectos de mejora. Porque el método no fue desarrollado correctamente. Porque no se cuenta con la capacitación en elaboración de procedimientos estandarizados.</p>
¿Cuándo puede ocurrir?	<p>Cuando se tiene poco personal. Cuando no se ha capacitado al personal. Cuando es un tema muy conocido y estudiado. Cuando son prototipos o cuando son nuevos desarrollos que involucran nuevas moléculas. Cuando no se cuenta con la infraestructura-recursos necesarios para realizarse in situ. Cuando se presentan propuestas de mejora. Cuando se tiene el método desarrollado. Cuando no se tiene personal o no está capacitado.</p>
¿Qué consecuencias traería?	<p>Errores en el protocolo de validación. Desarrollo de un método inadecuado, que no satisface la necesidad. Ahorro de tiempo en el desarrollo del método. Pérdida de tiempo y recursos, al extender del lapso de desarrollo del método con la posibilidad de que no se consolide la propuesta. Manejar al tercero como un proveedor. Considerar a la filial como un proveedor. Mejoras al método. Que no se cuente con la base del protocolo de validación. Que se incumpla con el estándar documental.</p>

Nota: Criterio de riesgo identificado: analista, método analítico y reglamentación.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8.**Actividad 4: desarrollar un protocolo de validación (definir el procedimiento de validación).**

¿Qué puede ocurrir?	No se cuenta con una guía de validación establecida como el estándar de uso. El procedimiento del protocolo desarrollado no contiene información requerida, es un protocolo incompleto. El procedimiento propuesto para la validación no se adecúa a las necesidades de validación del método.
¿Cómo puede suceder?	Por desconocimiento de la disponibilidad de guías. No se tiene estandarizado un procedimiento que especifique la información y el proceso para documentar un protocolo de validación. El protocolo de validación no incluye los requerimientos necesarios para la validación del método.
¿Por qué se puede presentar?	Porque existen varias guías de validación de las cuales se debe establecer el uso de una de ellas. Porque el sistema documental no contempla la elaboración de protocolos de validación. Porque no se tiene identificado ni establecido un proceso para la elaboración de un protocolo de validación, con base en una guía particular.
¿Cuándo puede ocurrir?	Cuando se requiera comprobar el uso del método analítico propuesto. Cuando el protocolo de validación no establece las pruebas que determinen el uso del método analítico propuesto. Cuando se pretende establecer un documento referente al proceso de validación a ejecutar basado en guías establecidas.
¿Qué consecuencias traería?	Una validación incompleta o deficiente. Retrasos en la ejecución de pre-validación, así como errores en el tipo e importancia de la ejecución, de la validación. Protocolo de validación erróneo que incluye resultados falsos o no los incluye.

Nota: Criterio de riesgo identificado: método analítico, protocolo de validación, reglamentación y condiciones ambientales e instalaciones

Fuente: elaboración propia.

Tabla 9.**Actividad 5: definir aplicación, objetivo y alcance del método analítico desarrollado.**

¿Qué puede ocurrir?	El alcance, objetivo y aplicación del método analítico no están establecidos. El alcance, objetivo y aplicación del método analítico no son los adecuados en función del uso del método.
¿Cómo puede suceder?	Se resta importancia sobre el establecimiento del alcance, objetivo y aplicación. No se tiene experiencia para identificar el alcance objetivo y aplicación del método analítico.
¿Por qué se puede presentar?	Porque no se cuenta con un procedimiento que establezca el requisito de definir alcance, objetivo y aplicación; no existe un estándar documental. Porque el analista no cuenta con la habilidad para identificar los requerimientos o por falta de experiencia.
¿Cuándo puede ocurrir?	Cuando no se cuenta con proceso y procedimiento normalizado que establezca los requisitos y documentación del método analítico. Cuando el analista redacte el documento con base en procedimientos normalizados.
¿Qué consecuencias traería?	La documentación del método analítico no está completa o está incumpliendo con los requisitos establecidos en procedimiento. El método analítico no cuenta con los requisitos de definición de alcance, objetivo y aplicación.

Nota: Criterio de riesgo identificado: analista y reglamentación.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 10.**Actividad 6: establecer parámetros de desempeño y criterios de aceptación.**

¿Qué puede ocurrir?	Uso inadecuado de la guía de validación consultada. La elección de los parámetros de desempeño es inadecuada El protocolo no expone los parámetros de desempeño por validar.
¿Cómo puede suceder?	El analista no cuenta con la experiencia necesaria en el uso de guías de validación. El analista no está capacitado en el uso adecuado de guías o no existe un procedimiento normalizado que indique el proceso. No se cuenta con un protocolo de validación completo.
¿Por qué se puede presentar?	Porque el analista no ha utilizado o no ha sido capacitado en el uso de las guías de validación de métodos. Porque el método no se encuentra definido ni documentado o aprobado. Porque se cuenta con un protocolo incompleto que no satisface la necesidad del método.
¿Cuándo puede ocurrir?	Cuando el analista hace la elección en vista de no contar con una guía estándar establecida. Cuando se establece el protocolo de validación en función del método aprobado. Cuando se establece la aplicación, alcance y objetivos, pero no existe un procedimiento que determine los requisitos del protocolo de validación.
¿Qué consecuencias traería?	Que la validación sea deficiente e inconsistente. Que la validación no esté alineada con la regulación aplicable. Que los parámetros de desempeño y criterios de aceptación no cumplan con los requisitos de validación expuestos en la regulación aplicable.

Nota: Criterio de riesgo identificado: analista, protocolo de validación y reglamentación

Fuente: elaboración propia.

Tabla 11.**Actividad 7: definir experimentos de validación.**

¿Qué puede ocurrir?	El analista no cuenta con experiencia en manejo y uso para la ejecución de los experimentos. No se cuenta con recursos necesarios para la experimentación del proceso de validación. Los resultados de los experimentos de validación no son satisfactorios.
¿Cómo puede suceder?	Por una mala ejecución de la experimentación, por parte del analista. El laboratorio no cuenta con los recursos ni con la infraestructura necesaria. Los experimentos no están descritos correctamente o no son los adecuados para el método.
¿Por qué se puede presentar?	Por falta de experiencia del analista, habilidades prácticas deficientes o no cuenta con calificación en experimentos de validación. Porque el laboratorio no cuenta con suficiente inversión/capital. Porque el protocolo de validación es deficiente o no incluye lo requerido para la validación del método.
¿Cuándo puede ocurrir?	Cuando el analista ha ejecutado experimentos de validación y los resultados son insatisfactorios. Cuando no se cuenta con la infraestructura y tecnología necesaria para la ejecución de los experimentos de validación. Cuando se hace uso incorrecto o combinación de entre métodos de medición de parámetros de otras guías de validación.
¿Qué consecuencias traería?	Se tendría que re experimentar, o réplicas de experimentos implicando tiempo, dinero y recursos extras. La validación no estaría completamente definida, se obtendrían resultados erróneos. La consideración de métodos de medición alternos que promoverían reducción de tiempo, con el riesgo de incumplimiento de una guía de validación establecida.

Nota: Criterio de riesgo identificado: protocolo de validación, analista, equipos e instrumentos, estándares y reactivos, condiciones ambientales e instalaciones.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 12.**Actividad 8: verificación y calificación de equipos, materiales, estándares y reactivos.**

¿Qué puede ocurrir?	Los equipos e instrumentos no cuentan con la calibración/calificación requerida. Los materiales, estándares y reactivos no se encuentran en óptimas condiciones o no se cuenta con disponibilidad de éstos. Las condiciones ambientales e instalaciones no son las adecuadas.
¿Cómo puede suceder?	No se cuenta con un programa de calificación/calibración de equipos e instrumentos adecuado. No se cuenta con un sistema de verificación de materiales, estándares y reactivos adecuado. No se cuenta con inversión en infraestructura ni de nueva tecnología.
¿Por qué se puede presentar?	Porque los equipos e instrumentos no están contemplados en el programa o porque la vigencia de la calificación está vencida. Porque los materiales, estándares y reactivos no cuentan con un inventario. Porque no se cuenta con capital.
¿Cuándo puede ocurrir?	Cuando no se tiene establecido un programa ni la comunicación necesaria para realizar tareas de calificación. Cuando no se cuenta con un programa de verificación e inventario de materiales usados en el laboratorio. Cuando la administración de recursos no es adecuada.
¿Qué consecuencias traería?	Se afectaría la confiabilidad de los resultados de la validación, así como la incertidumbre asociada. Se afectaría el procedimiento y los resultados derivados de la validación. Se tendrían que idear la manera de obtener las condiciones ambientales necesarias o realizar los ajustes permitidos por fuentes bibliográficas de las condiciones ambientales.

Nota: Criterio de riesgo: analista, equipos e instrumentos, estándares y reactivos, condiciones ambientales e instalaciones y reglamentación.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 13.**Actividad 9: ejecutar pruebas de validación (pre-validación).**

¿Qué puede ocurrir?	<p>Complicaciones inesperadas en la preparación y estabilidad de la muestra. Los equipos e instrumentos no presentan condiciones óptimas de uso. Los reactivos y estándares no están validados. El analista cometa errores técnicos durante la ejecución de las pruebas. Los resultados de las pruebas de pre-validación no sean favorables, es decir que no se ajusten para la validación del método analítico.</p>
¿Cómo puede suceder?	<p>El método o el protocolo de validación no especifica la preparación ni precauciones respecto al manejo de la muestra. Los equipos no fueron calibrados/calificados de manera efectiva, o requieren mantenimiento correctivo. No se cuenta con un programa de verificación que asegure las buenas condiciones de reactivos y estándares. El analista no cuenta con la calificación para ejecución de experimentos de validación. Las pruebas experimentales no son adecuadas.</p>
¿Por qué se puede presentar?	<p>Porque el documento donde se establece el experimento de validación no incluye detalle para el manejo de muestra. Porque el personal de calificación no realizó correctamente la actividad o porque los equipos no cumplen con el desempeño adecuado. Porque se considera información poco relevante acerca de las condiciones de reactivos y estándares. Porque no se cuenta con un procedimiento en el que se especifiquen los requisitos del protocolo o es de nuevo ingreso, o porque el programa de capacitación no es adecuado. Porque el analista no cuenta con una guía acerca del desarrollo de la validación; o el protocolo no es detallado.</p>
¿Cuándo puede ocurrir?	<p>Cuando los requisitos para la documentación del protocolo y/o método no fueron cumplidos o no se establecieron inicialmente. Cuando no se verifica la fecha de calibración o calificación para el uso del equipo o instrumento. Cuando no se cuenta con un procedimiento que establece el tiempo de la verificación de sustancias del laboratorio. Cuando no se cuenta con un procedimiento donde especifiquen los requisitos del protocolo. Cuando el analista no cuenta con conocimiento ni experiencia en estadística (análisis de datos).</p>
¿Qué consecuencias traería?	<p>Incluir réplicas de experimentación o retrabajos de las pruebas. La experimentación no es conducida correctamente, afectando su confiabilidad e incertidumbre. Repetición de pruebas por el uso de sustancias en mal estado. Recalificación del analista o asignación de nuevo responsable de la ejecución o contratación de un tercero. Los resultados no serían satisfactorios y requeriría de un replanteamiento.</p>

Nota: Criterio de riesgo identificado: analista y protocolo de validación, equipos e instrumentos, estándares y reactivos y condiciones ambientales e instalaciones.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 14.**Actividad 10: Ajustar (si es necesario) parámetros de desempeño/criterios de aceptación.**

¿Qué puede ocurrir?	Los parámetros de desempeño y criterios de aceptación inadecuados. Intervalos de aceptación difieren de guías de validación establecidas.
¿Cómo puede suceder?	El protocolo de validación contempla criterios inadecuados porque la información del método es incorrecta. Se requiere de un ajuste de los resultados de experimentos de la validación.
¿Por qué se puede presentar?	Porque el método y el protocolo no es claro, ni adecuado, la información que contienen no es suficiente. Porque los resultados no corresponden con el intervalo establecido.
¿Cuándo puede ocurrir?	Cuando se establece el tipo de validación, se definen los parámetros e intervalos con base al método analítico definido. Cuando se ejecuta la validación y se realiza el análisis de los resultados.
¿Qué consecuencias traería?	Desviaciones o adecuaciones al método. Minimizar o modificar parámetros de validación bajo el uso de una guía de validación establecida.

Nota: Criterio de riesgo identificado: analista y protocolo de validación

Fuente: elaboración propia.

Tabla 15.**Actividad 11: ejecutar la validación por completo.**

¿Qué puede ocurrir?	La ejecución de parámetros no establece blancos. La ejecución de parámetros no establece manejo de réplicas La estadística no se establece en el cálculo de resultados. Los resultados son insatisfactorios
¿Cómo puede suceder?	El protocolo de validación no considera uso ni preparación de blancos. El protocolo de validación no describe manejo de réplicas. El protocolo de validación no establece el uso de los cálculos necesarios. El analista no ejecuta correctamente el protocolo de validación.
¿Por qué se puede presentar?	Porque durante el desarrollo del protocolo de validación no cuenta con la base de una guía de validación. Porque se desconoce el proceso de validación. Porque se desconoce la necesidad de la validación. Porque el analista requiere de la calificación y experiencia en la ejecución.
¿Cuándo puede ocurrir?	Cuando se determina el manejo de la muestra en el protocolo de validación Cuando se obtienen los resultados que no son representativos, de las pruebas experimentales. Cuando se cuenta con los resultados de la ejecución de la validación. Cuando no se tiene establecido un plan de capacitación para el personal del laboratorio.
¿Qué consecuencias traería?	Las pruebas de validación tendrían que replantearse para ajustar la preparación de la muestra. Los resultados del desarrollo de métodos de medición de parámetros de validación no tendrían criterio de comparación. Los procedimientos de los métodos de medición no derivarían resultados confiables. El análisis de datos no sería el adecuado para emitir el juicio final de validación.

Nota: Criterio de riesgo identificado: equipos e instrumentos, estándares y reactivos, analista y protocolo de validación

Fuente: elaboración propia.

Tabla 16.**Actividad 12: Desarrollar el procedimiento normalizado de operación para ejecución de método analítico de rutina.**

¿Qué puede ocurrir?	El procedimiento del método no es reproducible. El método no cumple con los requisitos establecidos en procedimiento normalizado.
¿Cómo puede suceder?	Los resultados de la validación no muestran reproducibilidad. No se cuenta con un estándar establecido para documentar métodos analíticos.
¿Por qué se puede presentar?	Porque se requieren de pruebas que reten la reproducibilidad establecidas en el protocolo de validación. Porque no se estableció un procedimiento para este proceso.
¿Cuándo puede ocurrir?	Durante la ejecución de la validación completa. Cuando no se incluye el proceso en el sistema documental.
¿Qué consecuencias traería?	El método analítico no se desarrollaría de manera satisfactoria a manera de rutina. El procedimiento del método analítico incluiría información incompleta.

Nota: Riesgo identificado: analista, método analítico

Fuente: elaboración propia.

Tabla 17.**Actividad 13: definir parámetros de verificación continua.**

¿Qué puede ocurrir?	Los parámetros de revalidación no aseguran la confiabilidad en resultados de verificación continua. No se tiene establecida la necesidad de una verificación continua. Los resultados de la verificación continua son desfavorables.
¿Cómo puede suceder?	No se expone en el protocolo de validación la propuesta para llevar a cabo la verificación continua. No hay un procedimiento que especifique el requerimiento de una verificación continua. Se presentaron variaciones en las variables no controlables del método.
¿Por qué se puede presentar?	Por desconocimiento de lo establecido en guías de validación. Por desconocimiento de la actividad de verificación continua. Por requerimientos de adecuación del método analítico o por actualizaciones de tecnología de análisis.
¿Cuándo puede ocurrir?	Cuando el protocolo de validación no sigue lo establecido en guías de validación. Cuando el método requiere ser verificado posterior a su establecimiento y comprobación de uso. Cuando se requiere de adecuaciones en el método.
¿Qué consecuencias traería?	Los resultados de la verificación continua no serían confiables. El proceso de verificación continua no estaría incluido en el protocolo de validación. El proceso del método se optimizaría.

Nota: Criterio de riesgo identificado: equipos e instrumentos, estándares y reactivos, analista, condiciones ambientales e instalaciones y reglamentación

Fuente: elaboración propia.

Tabla 18.**Actividad 14: Definir tipo y frecuencia para ejecución de pruebas de adecuabilidad de sistema y/o de control analítico para una verificación de rutina.**

¿Qué puede ocurrir?	<p>Que las pruebas de adecuabilidad de sistema y/o de control analítico no se establezcan.</p> <p>Que las pruebas de adecuabilidad de sistema y/o de control analítico no consideren el cumplimiento a regulaciones para su establecimiento.</p> <p>No se establece la frecuencia para su verificación rutinaria.</p>
¿Cómo puede suceder?	<p>No se identificaron las pruebas de adecuabilidad del sistema ni de control analítico.</p> <p>No se llevó a cabo la consulta de la regulación aplicable respecto a pruebas de adecuabilidad y/o control analítico.</p> <p>No se cuenta con el conocimiento respecto a la determinación de estas pruebas.</p>
¿Por qué se puede presentar?	<p>Porque no se le da la importancia a su ejecución.</p> <p>Porque no se cuenta con la experiencia ni el conocimiento respecto a la regulación aplicable.</p> <p>Porque la falta de experiencia del analista.</p>
¿Cuándo puede ocurrir?	<p>Cuando no se tiene documentado y comprendido el método analítico, que permita la identificación de aspectos de control.</p> <p>Cuando no se consulte bibliografía regulatoria al respecto.</p> <p>Cuando el analista desconozca el proceso de validación o desconozca el método.</p>
¿Qué consecuencias traería?	<p>El método analítico no estaría bajo control.</p> <p>Los controles de rutina no estarían considerados para prevenir y/o fijar las óptimas condiciones previa ejecución de análisis.</p> <p>Que los resultados de análisis sean poco o nulamente confiables.</p>

Nota: Criterio de riesgo identificado: reglamentación, analista y reglamentación

Fuente: elaboración propia.

Tabla 19.
Actividad 15: Documentar experimentos y aprobación del reporte final de validación.

¿Qué puede ocurrir?	No se documentan detalles relacionados con cambios importantes durante de la validación. La documentación del proceso no menciona las complicaciones o incumplimientos presentados durante el proceso. No se aprueba el reporte de validación.
¿Cómo puede suceder?	El analista no cuenta con la habilidad de detallar información acerca de las modificaciones presentadas durante la validación. Ocultar información que demerite el desempeño del proceso de validación. El reporte no cumple con los requisitos de reporte de validación.
¿Por qué se puede presentar?	Porque el analista no cuenta con la experiencia acerca del proceso de validación o porque el protocolo era deficiente en información. Por la ideología de que un proceso sin fallas es más controlable. Porque no se ha establecido un formato o procedimiento normalizado que especifique los requisitos de un reporte.
¿Cuándo puede ocurrir?	Durante cualquier etapa posterior a la elaboración del plan de validación, es especial durante la ejecución de validación completa. Durante la experimentación de validación o la ejecución de la validación completa. Una vez que se documente la validación ya concluida, los resultados analizados y documentados.
¿Qué consecuencias traería?	Se reportaría una validación incompleta, que carece de claridad en información. Se reportaría una validación alterada, cuya información fue manipulada a favor de los resultados favorables. Se tendría que re trabajar en el reporte de validación final, para dar cumplimiento a los requisitos establecidos.

Nota: Criterio de riesgo identificado: analista y reglamentación

Fuente: elaboración propia.

A manera de resumen, la tabla 20 pretende condensar toda la gama de riesgos identificados de las tablas anteriores, relacionados a un criterio de riesgo en particular. De la gama de riesgos obtenida a partir de cada actividad, se comprueba que está relacionada con una fuente de riesgo en particular. Esta gama considera distintos aspectos de la fuente particular, por lo que son considerados aspectos de riesgos identificados.

Tabla 20.
Aspectos de riesgos identificados

Criterio de riesgo	Aspectos de riesgos identificados
<i>Mano de obra:</i> analista	Experiencia, capacitación, competencia, habilidades, calificación, manejo de equipo e instrumentos, nivel de responsabilidad asignado, conocimiento en regulaciones, manejo de bases de datos.
<i>Maquinaria:</i> equipos e instrumentos, estándares y reactivos	Validación, calificación, calibración, procedimientos/manuales de uso (documentación), softwares, mantenimiento, identificación correcta, fecha de vigencia, rastreabilidad de utilización, preparación.
<i>Medio ambiente:</i> Condiciones ambientales e instalaciones	Monitoreo, registro, cumplimiento reglamentario.
<i>Medición:</i> Protocolo de validación	Parámetros y criterios de aceptación, tiempo, documentación.
<i>Métodos:</i> Reglamentación (bibliografía)	Guía de validación, normas aplicables, farmacopeas, procedimiento estandarizado de validación de métodos.
<i>Material:</i> Método analítico	Muestra, procedimiento de método analítico, alcance, propósito.

Fuente: elaboración propia.

4.3.5 Análisis de riesgos

Para llevar a cabo el análisis de riesgos, es necesario hacer mención de que el método cuantitativo utilizado, consiste en determinar valores para los factores severidad y ocurrencia; con la finalidad de obtener un valor sobre el nivel de riesgo que cada criterio de riesgo presente. Cada factor de riesgo es representado mediante una tabla que incluye su clasificación y valor cuantitativo asignado.

El factor de ocurrencia considera la posibilidad o probabilidad de que un evento suceda. En este caso particular de estudio, en que determinado aspecto de riesgo se presente; implica que el método analítico fisicoquímico falle. La asignación de valores para este factor, se definió una tabla, con base en la ocurrencia de que se produzca un fallo en el método

analítico fisicoquímico por ejecutar. Cualquier fallo en el método analítico, está determinado por algún error durante su ejecución. De esta manera, la tabla 21 representa la clasificación de la ocurrencia de probabilidad de fallo en función del acontecer de los errores que el método analítico fisicoquímico pudiera presentar; tal como se muestra a continuación:

Tabla 21. Factor de riesgo: ocurrencia

Clasificación en función de la probabilidad de fallo del método analítico	Valor
Muy alta: es muy probable que se presenten errores en resultados analíticos (75 - 100%)	3
Moderada: es probable que a mediano plazo se presenten errores en resultados analíticos (25 - 75%)	2
Muy baja: es improbable que se llegase a presentar errores en resultados analíticos (1 - 25%)	1

Fuente: elaboración propia.

La clasificación del factor ocurrencia se complementó con la inclusión de los criterios de detección a través de los cuales el error pueda ser detectado y por ende reconocido. La tabla 22 representa la asociación de cada clasificación cuantitativa con impacto en el fallo del método y los modos de detección de fallo de error.

Tabla 22. Criterios de detección del factor de ocurrencia de fallo.

Criterios de detección		Clasificación		
		Ocurrencia = Probabilidad de falla del método analítico		
		1	2	3
		Muy baja	Moderada	Muy alta
Desviaciones	Desviaciones	Desviaciones no atribuibles a criterios de riesgos	Desviaciones atribuibles a aspectos técnicos y/o a la validación del método	Desviaciones atribuibles al método analítico
Fuera de especificación	Fuera de especificación	Fuera de especificación no atribuibles a criterios de riesgos	Resultados fuera de especificación confirmados derivados de aspectos técnicos	Resultados fuera de especificación confirmados derivados del método
Auditoría interna	Nivel de cumplimiento del laboratorio de control analítico.	- Sin observaciones. - Observaciones menores.	- Observaciones mayores - Observaciones críticas	- Observaciones críticas sin acciones de remediación - Nunca Auditado.
Auditoría autoridad sanitaria	Nivel de cumplimiento del LAC en normativas distintas a las del país de origen.	- Sin observaciones. - Observaciones menores.	- Observaciones mayores - Observaciones críticas	- Observaciones críticas sin acciones de remediación - Nunca Auditado.
Controles de cambio	Controles de cambio	Gestión de cambios no atribuibles a criterios de riesgos	Gestión de cambios relacionados con aspectos técnicos	Gestión de cambios realizados al método analítico

Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, el segundo factor de riesgo, consecuencia o severidad es un término que involucra el nivel de afectación que el método analítico fisicoquímico presenta, a raíz de la aparición de un evento indeseado. Ya que, cualquier método analítico pretende ser confiable para constatar que es específico; el impacto que cualquier error involucre afecta a ésta. En la tabla 23, fueron asignados los valores cuantitativos del factor severidad en función del impacto en la confiabilidad y/o reproducibilidad del método analítico fisicoquímico.

Tabla 23.
Factor de riesgo: severidad

Clasificación en función del impacto sobre la confiabilidad y reproducibilidad del método analítico	Valor
Impacto crítico: puede causar errores irreversibles en la ejecución del método	3
Impacto mayor: puede causar altos costos para corregir errores (retrabajos)	2
Impacto menor: puede causar errores corregibles de bajo costo	1

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 24, se conjuntó el complemento de la clasificación de la severidad, con el criterio de riesgo que, estaría impactando en la confiabilidad y/o reproducibilidad del método analítico fisicoquímico.

Tabla 24.
Criterios de riesgo del factor severidad

Criterio de Riesgo	Clasificación		
	Severidad = Impacto en la confiabilidad y reproducibilidad del método analítico		
	1	2	3
	Impacto menor sobre la confiabilidad	Impacto mayor sobre la confiabilidad	Impacto crítico sobre la confiabilidad
Analista	Capacitación en procesos cotidianos Competencia y habilidades Nivel de responsabilidad-compromiso	Calificación del analista Experiencia en desarrollo de métodos de análisis y en validación de métodos analíticos Conocimiento y aplicación de regulaciones aplicables Experiencia en búsqueda de información (uso de bases de datos)	Manipulación de muestra, materiales y reactivos Utilización de equipos, instrumentos y softwares Prácticas de documentación de resultados Manejo y amplio conocimiento de procedimientos normalizados Habilidades altamente desarrolladas Profesionalismo y ética
Equipo e instrumento, materiales y reactivos	Mantenimiento preventivo Manuales de uso de equipos y de instrumentos Bitácoras de uso de equipos y de instrumentos Listado de reactivos Ficha técnica de reactivos	Mantenimiento correctivo	Validación de equipos Validación de sistemas Validación de limpieza Calificación de equipos Calibración de instrumentos Fecha de vigencia de reactivos
Condiciones ambientales e instalaciones	Mantenimiento y limpieza de: equipos de medición de temperatura y humedad y de instalaciones. Control de plaga y de acceso a las instalaciones	Calificación, calibración y validación de instrumentos de medición de temperatura y humedad Registro de temperatura y humedad.	Monitoreo HVAC Software, procesos automáticos que generen resultados.
Protocolo de Validación	Método analítico normalizado Procedimiento normalizado para elaboración de protocolo de validación Evaluación de recursos necesarios	Guía de validación Estadística Formato estandarizado de protocolo de validación Plan de validación: Contar con los recursos necesarios y específicos del método analítico. Tratamiento de muestra: Muestreo Blancos Placebos	Método analítico interno Clasificación de método analítico Precisión, Exactitud y Especificidad Límite de detección Límite de cuantificación Linealidad Rango Robustez Trazabilidad de resultados Criterios de aceptación establecidos
Reglamentación (bibliografía)	Normativa del país aplicable	Fuentes primarias confiables Normativas internacionales	Consulta de fuentes cuyo origen es desconocido Normativas emitidas por organismos internacionales
Método analítico	Método analítico documentado Método en cumplimiento con la normativa del país. Descripción de la muestra. Manejo de desechos.	Forma farmacéutica Principio (s) activo (s) Excipiente (s) o aditivo (s) Vehículo para análisis Materiales de referencia Estabilidad de la muestra	Alcance, propósito y metodología clara. Complejidad de ejecución de la metodología. Tiempo Equipo e instrumentos costosos Tratamiento especial/adicional en la muestra Manejo de datos obtenidos del análisis (reporte de datos) Cálculos

Fuente: elaboración propia.

Las asignaciones de valor anteriores, expuestas en sus respectivas tablas, tienen la finalidad de asignar un valor que cuantifique, tanto la ocurrencia de fallo, como el impacto del fallo. Ya que, es posible derivar el nivel de riesgo, a través de los valores asignados en la siguiente relación:

$$\text{SEVERIDAD X OCURRENCIA} = \text{NIVEL DE RIESGO o RPN}$$

Por último, se construyó una matriz denominada, matriz de riesgo (figura 5), la cual integra los factores severidad y ocurrencia, con la finalidad de valorar el riesgo y exponer las medidas inmediatas con base en el nivel de riesgo obtenido. El nivel de riesgo obtenido resulta de la correlación de los factores de riesgo severidad y ocurrencia, de esta manera, si un evento sucede moderadamente (2) y el impacto que implica es mayor (2); el RPN o nivel de riesgo, es moderado (4).

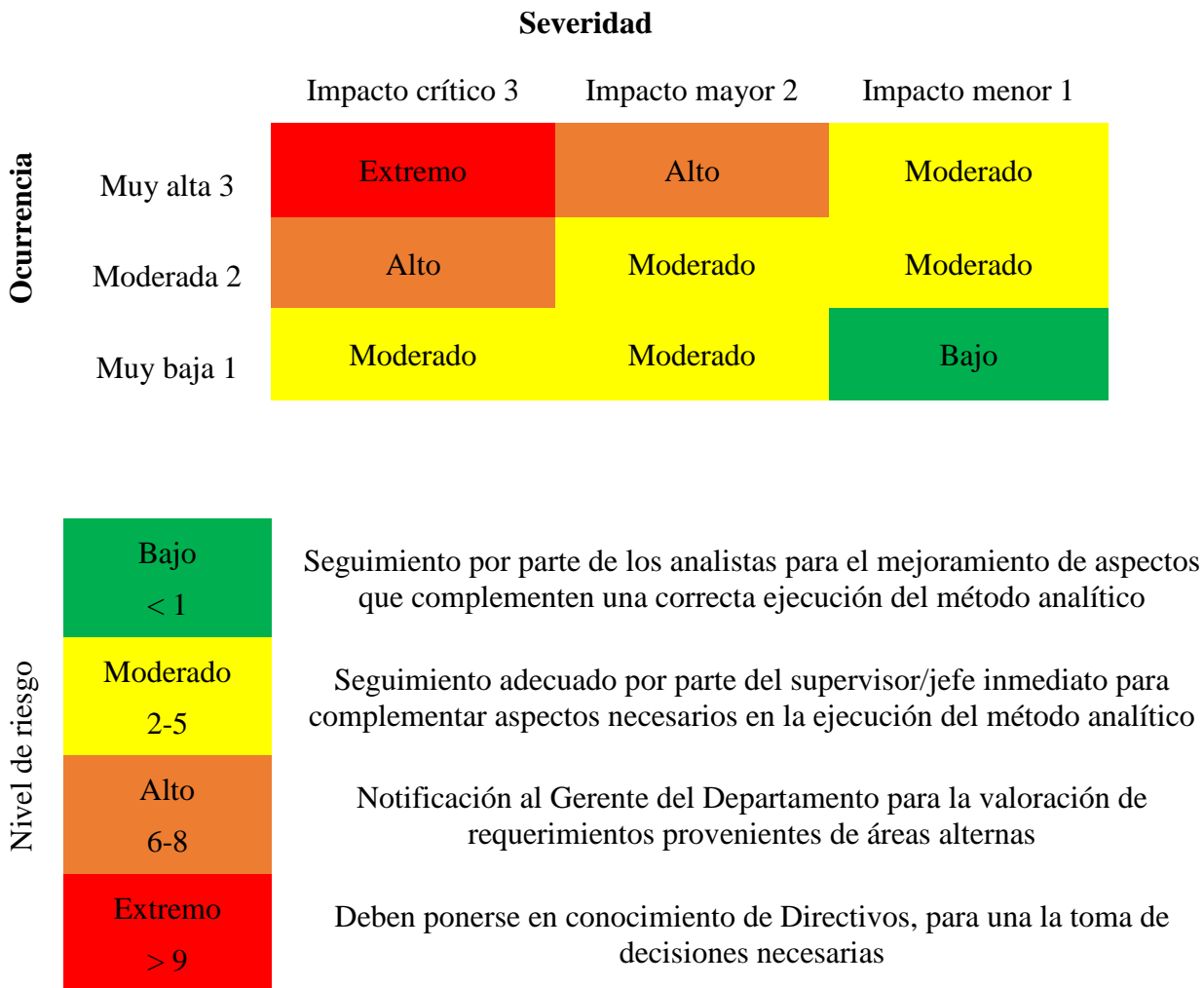


Figura 5. Matriz de riesgos

Fuente: elaboración propia.

4.3.6 Estimación de riesgos.

Con base en la ponderación de los factores de riesgos expuestos en las tablas anteriores, se asignaron los valores a cada uno de los riesgos previamente identificados presentados en las tablas 5 a 19. Con la información de estas tablas, se construyó la tabla 25, basada en los requerimientos que expone la herramienta del AMEF (Análisis de efectos y modos de fallas). Cada efecto de falla, causas potenciales y detección fueron completados con la información contenida en la identificación de riesgos (tablas 5 a 19), para asignar los valores de factor severidad y ocurrencia, se consultaron las tablas 21 a 24, mismos valores que se utilizaron para calcular el RPN o nivel de riesgo. A continuación, el AMEF resultante:

Tabla 25.

Análisis de efectos y modos de fallas de un proceso validación de métodos analíticos fisicoquímicos.

Paso/entrada de proceso	Modo de falla potencial	Efecto falla potencial	S	Causas potenciales	O	Detección	RPN	Acciones recomendadas	Responsable	Acciones tomadas
Identificar la necesidad de uso del método	Identificación equivocada de la necesidad	Método inadecuado	1	Falta de experiencia del analista	2	Ninguno	2	Capacitar analistas	Jefe de LAC	Curso de métodos analíticos
	Datos o registros históricos insuficientes o erróneos	Método ineficiente o poco efectivo	2	Fallas en sistema documental	2	Revisión de registros.	4	Firma de revisión del superior inmediato	Jefe de LAC	Control de firmas autorizadas
	Fuentes bibliográficas no autorizadas	Método no autorizado	2	Falta de conocimiento o de acceso a fuentes primarias	1	Ninguno	2	Capacitar analistas	Jefe de LAC	Curso de bases de datos
Definir un plan de desarrollo de método analítico	Falta de información	Plan incompleto	3	Fuentes de información limitadas	1	Ninguno	3	Capacitar analistas	Jefe de LAC	Licencias de uso de fuentes autorizadas
	Información errónea	Plan inadecuado	2	Falta de experiencia del analista	2	Contratación	4	Perfil de puesto del analista	Jefe de LAC	Experiencia en desarrollo de métodos del analista
Desarrollo del método, elaborar un procedimiento de prueba	Método equivocado	Errores en resultados	3	Uso de un método analítico inadecuado	3	Listado de métodos en uso	9	Clasificación del método	Analista	Método clasificado
		Validación incorrecta	3	Uso inadecuado de guía de validación	2	Uso de guía de validación estándar	6	Capacitación en uso de guía de validación	Jefe de LAC	Estándar de guía de validación
		Método no reproducible	3	Ausencia de trazabilidad	3	Revisión del desarrollo del método	9	Autorización del método	Jefe de LAC	Aprobación del método desarrollado
		Método incompleto	2	Falta de experiencia del analista	3	Plantilla de método analítico	6	Requisitos mínimos del método	Jefe de LAC/Analista	Plantilla oficial de método analítico
		Condiciones no reproducibles	Variación en resultados	2	Falta de recursos	2	Capital disponible	4	Evaluación previa de la disponibilidad de recursos	Alta dirección/Finanzas

Nota: S = Severidad. O = Ocurrencia. RPN = Nivel de riesgo.

Continúa...

Paso/entrada de proceso	Modo de falla potencial	Efecto falla potencial	S	Causas potenciales	O	Detección	RPN	Acciones recomendadas	Responsable	Acciones tomadas
Desarrollar un protocolo de validación (definir el procedimiento de validación)	No se cuenta con una guía de validación de métodos.	Validación incompleta o deficiente	2	Falta de experiencia del analista en el uso o su disponibilidad	2	Uso de una guía en específico	4	Establecer en lineamiento el uso de la guía en específico	Jefe de LAC	Guía de validación establecida
	Protocolo de validación incompleto	Ausencia de pruebas necesarias	2	No hay requisitos de protocolo de validación	2	Plantilla de protocolo de validación	4	Requisitos de protocolo	Jefe de LAC	Plantilla oficial de protocolo de validación
	Protocolo de validación erróneo	Resultados erróneos	2	Fallas en el método analítico	2	Resultados de desarrollo del método analítico	4	Reproducibilidad del método	Analista	Previa ejecución del método
		Ausencia de resultados		Falta de pruebas de validación	2	Clasificación correcta del método analítico	4	Capacitación del analista	Jefe de LAC	Consulta de farmacopeas y guías
Definir aplicación, objetivo y alcance del método analítico desarrollado	Método analítico no aprobado	El método no es el adecuado	3	Falta de experiencia del analista	2	Evidencia documental	6	Documentar el método analítico	Analista	Método analítico documentado y autorizado
	Ausencia de método analítico	Ausencia de protocolo de validación	3	No se establece el requerimiento de un método documentado de prueba	2	Lineamiento que lo requisita	6	Requisito incluido en plantilla y en procedimiento de elaboración de métodos analíticos	Jefe de LAC/analista	Plantilla oficial de método
			3	No se documenta	2	Falla en sistema documental	6	Capacitación	Jefe de LAC	Curso de desarrollo de métodos

Nota: S = Severidad. O = Ocurrencia. RPN = Nivel de riesgo.
Continúa...

Paso/entrada de proceso	Modo de falla potencial	Efecto falla potencial	S	Causas potenciales	O	Detección	RPN	Acciones recomendadas	Responsable	Acciones tomadas
Establecer parámetros de desempeño y criterios de aceptación	Uso inadecuado de la guía de validación	Parámetros de desempeño equivocados	3	Uso inadecuado de la guía de validación	2	Establecimiento de guía de validación específica	6	Capacitación sobre el uso de la guía	Jefe de LAC	Capacitación sobre el uso de la guía
		Criterios de aceptación equivocados	3	Asignación equivocada de los parámetros de desempeño	1	Clasificación acertada del método	3	Capacitación	Jefe de LAC	Capacitación sobre la clasificación del método
	Parámetros de desempeño erróneos	Resultados de validación erróneos	3	Desarrollo deficiente del método analítico	3	Plan de desarrollo del método analítico	9	Revisión del plan de desarrollo	Jefe de LAC	Plan de desarrollo documentado y autorizado
	Falta de parámetros de desempeño	Validación incompleta	3	Protocolo incompleto de validación	2	Estandarización de protocolo	6	Capacitación	Jefe de LAC	Uso adecuado de guía
Definir experimentos de validación	Ejecución inadecuada de los experimentos	Errores en los resultados	3	Falta de experiencia del analista	1	Réplicas en experimentos	3	Capacitación	Jefe de LAC	Capacitación del analista
	Falta de recursos para los experimentos	Retrasos en la ejecución	3	Capital limitado	1	Evaluación previa de recursos disponibles	3	Crear listado de equipos, materiales, muestras e instrumentos requeridos	Analista	Listado de equipos, materiales, muestras e instrumentos, evaluado
	Experimentos equivocados	Validación incorrecta	3	Uso incorrecto de la guía de validación	2	Establecimiento de un protocolo de validación	6	Documentar el protocolo de validación	Analista	Revisión y autorización del protocolo de validación
		Resultados insatisfactorios	3	Protocolo de validación erróneo	3	Establecimiento de los requisitos de validación	9	Establecer procedimiento de elaboración de protocolos de validación	Jefe de LAC	Procedimiento estandarizado de protocolos de validación

Nota: S = Severidad. O = Ocurrencia. RPN = Nivel de riesgo.

Continúa...

Paso/entrada de proceso	Modo de falla potencial	Efecto falla potencial	S	Causas potenciales	O	Detección	RPN	Acciones recomendadas	Responsable	Acciones tomadas
Verificación y calificación de equipos, materiales, estándares y reactivos	Instrumentos sin calibración	Afectación de la trazabilidad	3	Falta de control de la frecuencia de calibración	3	Programa de calibración de instrumentos	9	Programa que establezca la frecuencia de calibración	Analista	Establecimiento de etiqueta de calibración
			3	Falta de patrones para calibración	3	Proveedor servicio de calibración	9	Proveedor calificado	Jefe de LAC	Auditoría a proveedor
	Equipos sin calibración	Afectación de la incertidumbre	3	Falta de control de la frecuencia de calibración	3	Programa de calibración de equipos	9	Programa con frecuencia establecida	Analista	Listado de equipos en uso
			3	Falta de procedimientos para ejecución	3	Procedimiento de calibración	9	Derivar procedimientos de los manuales de uso	Proveedor/ Analista	Listado de condiciones óptimas de uso
	Equipos sin calificación	Intervalos de trabajo afectados	3	Falta de control de la calificación	2	Desviaciones	6	Programar intervalos de uso	Proveedor/ Analista	Calificación de diseño, instalación, operación y desempeño
		Condiciones de uso inadecuadas	3	Falta de manuales de uso de equipos	2	Análisis de riesgos	6	Calificación completa	Proveedor/ Analista	Manuales de funcionamiento
	Falta de material y reactivos necesarios	Retraso en ejecución	3	Falta de control de inventario	1	Listado de reactivos en uso	3	Establecer frecuencia de actualización del listado	Analista	PNO manejo de reactivos y listado
	Reactivos caducos	Resultados erróneos	3	Falta de información de caducidad	3	Consideración de información en envases	9	Establecer información mínima por colocar	Analista	Listado incluye fecha de caducidad
	Instalaciones inadecuadas	Incumplimiento de requisitos	3	Falta de inversión	3	Ninguno	9	Medición de capacidad de análisis	Jefe de LAC	Análisis presupuestal
			3	Tecnología obsoleta	2	Ninguno	6	Capital para inversión	Alta dirección/ Finanzas	Análisis de tercera

Nota: S = Severidad. O = Ocurrencia. RPN = Nivel de riesgo.

Continúa...

Paso/entrada de proceso	Modo de falla potencial	Efecto falla potencial	S	Causas potenciales	O	Detección	RPN	Acciones recomendadas	Responsable	Acciones tomadas
Ejecutar pruebas de validación (pre-validación)	Complicaciones con la preparación / precauciones de la muestra	Inestabilidad de la muestra	3	El muestreo no es representativo	2	Corrección de pruebas de validación	6	Inclusión de análisis estadístico en protocolo de validación	Analista	Protocolo de validación autorizado
		Cantidad insuficiente de muestra	3	Cálculo de muestra erróneo	2	Corrección de método acerca de la preparación de muestra en el método analítico	6	Pruebas experimentales de método	Analista	Método analítico autorizado
	Errores derivados de equipos / instrumentos	Resultados de cuantificación erróneos	3	No hay un control para la confirmación de los equipos	3	Incluir en protocolo de validación la verificación de la información de equipos	9	Inclusión de estabilidad de muestra en el método	Analista	Plantilla de método y de protocolo de validación
	Uso de Reactivos inadecuados	Resultados de detección erróneos	3	No se incluyen reactivos validados	3	Establecer en protocolo especificación de reactivos	9	Detallar preparación de muestra en método	Analista	Plantilla de método
		Contaminación de muestra	3	No se cuenta con control adecuado de la calidad de los reactivos	2	Validación de reactivos. Control de calidad de proveedores	6	Pruebas experimentales en método	Analista	Proveedores autorizados
			3	Analista no considera las precauciones de uso	2	Incluir notas precautorias en el método y/o ficha técnica de reactivos peligrosos	6	Inclusión de condiciones de seguridad	Analista	Plantilla de método
		Resultados erróneos de pruebas de validación	3	No se cuenta con control de calidad de estándares.	3	Validación de estándares. Control de calidad de proveedores	9	Detallar información de estándares	Analista	Proveedores autorizados
	Errores técnicos en la ejecución	Salud e integridad del analista en riesgo	3	No se establecen las condiciones de seguridad	2	Incluir equipo de protección personal. Notificar precaución en uso de reactivos/materiales/equipos	6	Detallar método analítico	Analista	Método analítico autorizado
		Resultados erróneos de validación	3	El analista no cuenta con experiencia, para ejecutar las pruebas	2	Calificación del analista	6	Evaluación de analistas	Jefe de LAC	Calificación de analista por externo

Nota: S = Severidad. O = Ocurrencia. RPN = Nivel de riesgo.

Continúa...

Paso/entrada de proceso	Modo de falla potencial	Efecto falla potencial	S	Causas potenciales	O	Detección	RPN	Acciones recomendadas	Responsable	Acciones tomadas
Ajustar (si es necesario) parámetros de desempeño/criterios de aceptación	Parámetros inadecuados	Resultados de parámetros de validación inadecuados	3	Interpretación incorrecta de la guía de validación	2	Uso adecuado de la guía de validación establecida	6	Guía de validación específica	Analista	Capacitación del analista
				Error en la clasificación del método analítico		Desviaciones al método analítico		Método analítico específico	Analista	Definición de plan de método analítico
	Intervalos de aceptación inadecuados	Resultados fuera de criterios de aceptación	3	Tratamiento inadecuado de muestras	3	Desviaciones al protocolo de validación	9	Método analítico detallado	Analista	Pre-validación
			3	Ejecución inadecuada de procedimiento de parámetros de validación	2	Calificación del analista	6	Protocolo de validación detallado	Jefe de LAC	Capacitación de analista
Ejecutar la validación por completo	Mala ejecución de la validación	Resultados desfavorables	3	Habilidad del analista	2	Calificación del analista	6	Evaluar experiencia de ejecución	Jefe de LAC	Descripción de puesto
			3	Fallas en cálculos	3	Establecimiento de la estadística	9	Uso de guía de validación previa ejecución	Analista	Consulta de guía de validación
			3	Protocolo inespecífico	3	Protocolo de validación autorizado	9	Plantilla de protocolo	Jefe de LAC	Pre-Validación
	Desviación al método	Modificaciones al método	3	Procedimiento de método	3	Desviación concluida	9	Resultados reproducibles	Analista	Desviación
			3	Adecuación al protocolo de validación	3	Pre-validación	9	Alinear protocolo con guía de validación	Analista	Pre-validación

Nota: S = Severidad. O = Ocurrencia. RPN = Nivel de riesgo.

Continúa...

Paso/entrada de proceso	Modo de falla potencial	Efecto falla potencial	S	Causas potenciales	O	Detección	RPN	Acciones recomendadas	Responsable	Acciones tomadas
Desarrollar el procedimiento normalizado de operación para ejecución de método analítico de rutina	Procedimiento deficiente	No es reproducible	3	Resultados de precisión desfavorables	3	Adecuabilidad	9	Reporte de validación	Analista	Reporte de validación
	Procedimiento incompleto	No es robusto	3	No cumple con los requisitos establecidos en procedimiento normalizado	1	Documentar el método	3	Revisar y aprobar el método analítico	Jefe de LAC	Cotejar con protocolo de validación
Definir parámetros de verificación continua	Pruebas de verificación continua innecesarias	Verificación continua innecesaria	3	Pérdida de recursos, el método no es correctamente verificado	2	Documentar los parámetros requeridos para verificación	6	Identificar los puntos de control del proceso del método	Analista	Incluir en protocolo de validación
	No se realiza la verificación continua	Ausencia de verificación continua	3	Las guías de validación establecidas requirita verificación continua	2	Documentar la verificación continua	6	Establecer en procedimiento normalizado el requerimiento de verificación	Analista/jefe de LAC	Incluir en procedimiento normalizado
	Revalidación desfavorable	Pruebas de validación erróneas	3	Modificaciones en el proceso de fabricación del producto	3	Control de cambio	9	Especificar etapas de proceso	Área productiva	Evaluación del impacto en el producto
			3	Modificaciones en la composición del producto	3	Control de cambio	9	Especificar componentes y cantidades	Formulaciones	Análisis de nuevos componentes

Nota: S = Severidad. O = Ocurrencia. RPN = Nivel de riesgo.

Continúa...

Paso/entrada de proceso	Modo de falla potencial	Efecto falla potencial	S	Causas potenciales	O	Detección	RPN	Acciones recomendadas	Responsable	Acciones tomadas
Definir tipo y frecuencia para ejecución de pruebas de adecuabilidad de sistema y/o de control analítico para una verificación de rutina	Frecuencia de pruebas inadecuada	Afectación en la adecuabilidad	2	Deterioro de equipos e instrumentos	2	Pruebas de reto de equipos e instrumentos	4	Establecer pruebas de reto en PNOs de uso de equipos/instrumentos	Analista/jefe de LAC	Calificación de equipos y calibración de instrumentos
			2	No se establece en guías de validación	1	Ninguno	2	Revisar bibliografía	Analista	Ninguna
	Pruebas de control inadecuadas	Resultados fuera de especificación	3	Parámetros de validación insuficientes	3	Parámetros propuestos por la Guía de validación	9	Revisar bibliografía	Analista	Ninguna
	No se realiza verificación de rutina	Metodología obsoleta	3	No se cuenta con planes de mejora continua que incluyan actualización	3	Ninguno	9	Establecer frecuencia de revisión de métodos	Jefe de LAC	Ninguno
Documentar experimentos y aprobación del reporte final de validación	Reporte no autorizado	Repetición de validación	2	Resultados insatisfactorios	3	Revisión de cálculos, ejecución y protocolo de validación	6	Revisión de cálculos	Jefe de LAC	Revisión de cálculos
			2	Justificaciones insuficientes a modificaciones	3	Revisión de desviaciones	6	Desviaciones concluidas	Analista	Evaluación del impacto de las modificaciones
	Reporte incompleto	Conclusión de validación errónea	2	No se establecen requisitos para elaboración de reporte	2	Plantilla de reporte de validación	4	Autorización de reporte de validación	Jefe de LAC	Plantilla autorizada

Nota: S = Severidad. O = Ocurrencia. RPN = Nivel de riesgo.

4.3.7 Tratamiento de riesgos identificados en el proceso de validación de métodos analíticos fisicoquímicos

Al cuantificar los riesgos previamente identificados, mediante el análisis de efectos y modos de fallas, es posible obtener los riesgos potenciales, con base en el uso de la matriz de riesgos; donde según el nivel de riesgo o RPN, estos eventos cuentan con un nivel, extremo, alto, moderado y bajo, de riesgo. con base en la tabla anterior, los riesgos potencialmente extremos y altos, se relacionan en la tabla 26, y son los siguientes:

Tabla 26. Tratamiento para riesgos potenciales identificados

Riesgo potencial (moderado a extremo)	Fuente de riesgo	Medida de control/tratamiento de riesgo
Método equivocado Método no reproducible Método incompleto Método analítico no aprobado Ausencia de método analítico Desviación al método Procedimiento deficiente	Método analítico	Establecimiento de procedimiento normalizado de métodos Plantilla de métodos analíticos Plan de desarrollo, revisión y aprobación del método Validación de métodos
Complicaciones con la preparación/ precauciones de la muestra Errores técnicos en la ejecución Mala ejecución de la validación	Analista	Calificación del analista Evaluación de ética Evaluación de experiencia
Instrumentos sin calibración Equipos sin calibración Equipos sin calificación Reactivos caducos Errores derivados de equipos / instrumentos Uso de Reactivos inadecuados	Equipos e instrumentos, estándares y reactivos	Procedimientos estandarizados de operación y limpieza de instrumentos Identificaciones de equipos, instrumentos, materiales y reactivos
Instalaciones inadecuadas	Condiciones ambientales e instalaciones	Inversión para adquirir tecnología
Parámetros de desempeño erróneos Falta de parámetros de desempeño Experimentos equivocados Pruebas de verificación continua innecesarias Revalidación desfavorable Reporte no autorizado	Protocolo de validación	Procedimiento estandarizado para elaborar protocolos de validación Plantilla de protocolo Plantilla de protocolo de validación Plantilla de reporte de validación Revisión y aprobación de protocolo y reporte de validación
Uso inadecuado de la guía de validación Parámetros inadecuados Intervalos de aceptación inadecuados No se realiza verificación continua	Guía de validación	Establecimiento de una guía de validación específica para métodos fisicoquímicos

Fuente: Elaboración propia.

CONCLUSIONES

La integración de un sistema de gestión de riesgos pretende fortalecer los procesos de cualquier organización, a través de la prevención. El proceso de validación de métodos analíticos, analizado bajo un enfoque de análisis de riesgos, le brinda la oportunidad de mejora al detectar áreas de oportunidad.

Se analizó el proceso de validación de métodos propuesto con ayuda de un diagrama de flujo, mismo que permitió determinar las entradas y salidas, así como la secuencia de pasos a seguir con la finalidad de detallar en la evaluación de los riesgos.

Diferentes técnicas de evaluación de riesgos sugeridas en la guía ISO 31010:2009 se utilizaron para construir una metodología basada en la combinación y complementación de estas. Es así como, para la identificación de riesgos, se incluyeron cuestionamientos para extender el flujo ideas en la identificación de riesgos, considerando aspectos relacionados a riesgos como son, causa, consecuencia, impacto y origen.

La técnica utilizada en el análisis de los riesgos identificados consistió en asignar valor a los factores de riesgo como son, probabilidad, ocurrencia y detectabilidad, con la finalidad de cuantificar el riesgo. A través de la asignación de un RPN (nivel de riesgo) se generó una matriz con las medidas de contención y comunicación basadas en la criticidad de los riesgos, estas medidas, facilitan la toma de decisión.

En la evaluación de riesgos expuesta a manera de la técnica de FMEA, se identificaron las etapas críticas de proceso siendo las de, Desarrollo del método (elaborar un procedimiento de prueba); Establecer parámetros de desempeño y criterios de aceptación; Verificación y calificación de equipos, materiales, estándares y reactivos; Ejecutar pruebas de validación (pre-

validación); Ajustar (si es necesario) parámetros de desempeño/criterios de aceptación; Ejecutar la validación por completo y Definir parámetros de verificación continua; que corresponden en su mayoría al establecimiento de la validación; para lo cual se pueden consultar distintas fuentes o guías de validación en la actualidad.

Aquellas etapas con la mayor cantidad de riesgos, con valores altos de RPN, fueron las de Verificación y calificación de equipos, materiales, estándares y reactivos; Ejecutar pruebas de validación (pre-validación). Lo anterior sugiere que la planificación de la validación es de suma importancia asimismo su experimentación, para asegurar la correcta ejecución.

De los riesgos potenciales resultantes, aquellos derivados del analista son de los riesgos con valores RPN más altos. En estos riesgos se involucran aspectos que difícilmente se controlan o mitigan, entre los que se encuentran, la capacidad de ejecución, la experiencia en el proceso de validación y la ética.

La experiencia y formación del analista es primordial para la ejecución de la validación de métodos, por lo que es importante enfatizar en programas de capacitación y calificación que permitan mitigar los riesgos derivados de esta fuente, además de que la NOM 059 SSA1-2015, establece el requisito de calificación del personal.

Referencias bibliográficas

- Asociación mexicana de industrias de investigación farmacéutica A.C. (AMIIF). Recuperado en junio 2015 <<http://www.amiif.org/nosotros.html>>
- Assmuth T. y Hildén M. (2008) The significance of information frameworks in integrated risk assessment and management. *Environmental, Science and Policy*.
- Banco de México (2005): Definiciones básicas de riesgos. Recuperado en mayo 2015 <<http://www.banxico.org.mx/sistema-financiero/material-educativo/intermedio/riesgos/%7BA5059B92-176D-0BB6-2958-7257E2799FAD%7D.pdf>>
- Cardona O. (2001) La necesidad de repensar de manera holística los conceptos de vulnerabilidad y riesgo. Una crítica y una revisión necesaria para la gestión. Wageningen, Holanda: artículo y ponencia para International Work-Conference on Vulnerability in Disaster Theory and Practice Disaster Studies of Wageningen University and Research Centre.
- Chandran S. y Singh S. Comparison of various international guidelines for analytical method validation (2007). *Review Pharmazie*, 62.
- COFEPRIS, Reglamento de insumos para la salud. Recuperado en junio 2016 <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Reglamentos/rtoinsumos.pdf>
- COFEPRIS, Reglamento de insumos para la salud (2014). Recuperado en junio 2015 <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Farmacopea.aspx>
- COFEPRIS. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (2015). Recuperado en mayo 2015 <http://www.cofepris.gob.mx/Paginas/Inicio.aspx>

- Coleman M. y Marks H. (1999) Qualitative and quantitative risk assessment. Food Control 10.
- Committee of Sponsoring organizations of the Treadway commission (COSO) (2004) Enterprise risk management - Integrated framework. Recuperado en junio 2015 <https://www.coso.org/Documents/COSO-ERM-Executive-Summary.pdf>
- De la Fuente L. y De la Vega G. (2003) La gestión de riesgos en empresas no financieras Partida doble núm. 150.
- Dirección general de protección civil, ministerio del interior (sin fecha) [definición de riesgo]. España: recuperado en mayo 2015 <<http://www.proteccioncivil.es/riesgos>>
- Eduljee G. (2000) Trends in risk assessment and risk management. The science of Total Environment
- García-Aponte O., Vallejo Díaz B. y Mora Huertas C. (2015) La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios Gerenciales 21
- Guidance for industry Process validation: General principles and practices (2011). Food and Drug Administration (FDA), recuperado en enero 2016 <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf>
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Guía ICH Q9. Quality Risk Management (2005). Recuperado en enero 2014: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf

- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Guía ICH Q10. Pharmaceutical Quality System (2008). Recuperado en junio de 2014 http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf
- ISO 31000: 2009 Risk management. Recuperado en enero 2016 https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/archive/pdf/en/iso_31000_for_smes.pdf
- ISO 31010: 2009 Risk management - risk assessment techniques. Recuperado en enero 2016 https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/archive/pdf/en/iso_31010_for_smes.pdf
- Lavell A. (2001) Sobre la gestión del riesgo: Apuntes hacia una definición. Panamá: Taller PNUD-CEPRENAC.
- Mohammed-Ziegler I. y Medgyesi I. (2012) Increased importance of the documented development stage in process validation. Saudi Pharmaceutical Journal 20.
- Mohammed-Ziegler I., Steff I. y Halmai-Varényi M. (2013) Importance of quality risk management in pharmaceutical quality systems: recent trends and harmonization. Saudi Pharmaceutical Journal.
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). La garantía de la calidad en el laboratorio químico de control de los alimentos (1996). Manuales para el control de la calidad de los alimentos 14, recuperado en junio 2015 <http://www.fao.org/docrep/t0845s/t0845s0a.htm>
- Organización mundial de la salud (2002): Definición y evaluación de los riesgos para la salud. Recuperado en mayo 2015 <<http://www.who.int/whr/2002/es>>

Penabad A. y Martínez R. (2010) Consideraciones para la mejora de los sistemas de gestión de la calidad en la industria biofarmacéutica. VacciMonitor 19.

Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (2004). COFEPRIS, recuperado en enero de 2016 <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Reglamentos/rtocofepris.pdf>

Secretaría de economía. Recuperado junio 2014 <http://www.2006-2012.economia.gob.mx/conoce-la-se/atencion-ciudadana/procesos-administrativos/dgn>

The Fitness for Purpose of Analytical Methods (2014), Eurachem guide, recuperado junio 2016 <www.eurachem.org>

WHO (World Health Organizations) Technical report series 981, anexo 2: Guidelines on quality risk management (2013). Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.