



Universidad Nacional
Autónoma de
México

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

**DISMINUCIÓN DE LAS DESVIACIONES EN LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA MEDIANTE LA DETECCIÓN DE CAUSA RAÍZ
VERDADERA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

HUGO ALEJANDRO HERNÁNDEZ SÁNCHEZ

Directora: QFB: Francisca Robles López
Asesora: QFB Ma Cirenía Sandoval López



MÉXICO, D.F.

MARZO 23, 2009



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.

A Mario, Tere, Roger, César, Rosalba, Ana, Lulu, Mariana, Gloria, Daniel, More, Dany, Beto, Silvia, Liz, Arely, Valeria, Sofía, Luis, Karla, Danielito, Xime y en especial a Viviana Monroy, por creer siempre en mi, por todo su apoyo e inspiración.

A Memo Valverde, Iliana Bravo, Carlos Díaz, Gabriel Santamaría, Fernando Ferrer, Enrique Buendía, Erick Murillo, Armando Martínez, Sandra Acosta, Raúl Ayuso, Laura Hernández, José Luis Carmona, Mario Lavara, Nancy Canales, Rosalba Barrera, Jorge Pérez, Arturo Bernal, Ana Lilia Gutiérrez, Jesús Arroyo, Vianey Arambula, Lucía Lozano, Iván Luna, Mayra Cruz, Olivia Reynoso, Lizbeth Ojeda, Alejandra García, Alejandra Enríquez, Romeo López, César Neri, Enrique Barrios, Alberto Tovar, Erika Méndez, Jesús García, Lupita Reza, Marco A Vega, Vero Zamora, Miguel A Moctezuma, Tonatiuh Martínez, Laura González, Nidia Xanath Mendoza, Silvia A Rodríguez, por su amistad, por ser parte importante de mi historia.

A los profesores de la carrera de QFB, en especial a Magín E Juárez, Eduardo Cano, Valentín Islas, José Zamorano, Martha Sánchez, Lourdes Vega, Carlos Martínez, Gloria Vaquero, Galia Martínez, Patricia Vidal, por su amistad, por su apoyo, por sus conocimientos, por brindarme siempre su consejo.

A las profesoras Francisca Robles, Cirenía Sandoval, Domitila Burgos, Lourdes Cervantes y Martha Ugalde, por su tiempo y consejos para realizar este trabajo.

A Eli Lilly de México SA de CV, al área de Aseguramiento de Calidad, en especial a Pamela Trejo por permitir la publicación de este trabajo.

A Mario y Tere, mis padres, por su amor y apoyo siempre incondicionales.

*El éxito no es para los que piensan que pueden hacer algo
sino para quienes lo hacen.*

Anónimo

Tabla de Contenido

I. Resumen	1
II. Introducción.....	2
III. Marco teórico	4
i. Generalidades.....	4
ii. Calidad	6
iii. Sistemas de calidad	11
iv. Desviaciones	14
v. Métodos para investigar desviaciones.....	17
vi. Procedimiento para el manejo de desviaciones	19
vii. Metodología de análisis de causa raíz.....	21
IV. Planteamiento de problema	34
V. Objetivos.....	35
i. Objetivo general	35
ii. Objetivos particulares	35
VI. Hipótesis.....	35
VII. Materiales y método	36
a. Tipo de estudio	36
b. Población de estudio	36
c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	36
1. Inclusión.....	36
2. Exclusión	36
3. Eliminación	36
d. Metodología de investigación	37
e. Variables	37
f. Procedimiento	37
g. Diagrama de bloques.....	38
h. Metodología	39

i.	Ejemplo de investigación de desviaciones	39
VIII.	Resultados	47
i.	Desviaciones por nivel asignado.....	47
ii.	Frecuencia de causa raíz detectadas.....	51
IX.	Análisis de resultados	57
X.	Conclusiones.....	63
XI.	Bibliografía.....	65
XII.	Anexos	67

Índice de figuras

<i>Figura 1. Diagrama de flujo empleado para el manejo de desviaciones en el laboratorio farmacéutico.....</i>	<i>21</i>
<i>Figura 2. Diagrama de C4I.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 3. Diagrama general de la metodología de ACR.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 4. Diagrama de entrada – sistema – salida.....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 5. Posibles fuentes de información en la metodología de ACR.....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 6. Diagrama de causa raíz.....</i>	<i>25</i>
<i>Figura 7. Características de la información: suficiente, necesaria y clara.....</i>	<i>26</i>
<i>Figura 8. Diagrama de causa raíz.....</i>	<i>27</i>
<i>Figura 9. Diagrama de causa raíz caso didáctico.....</i>	<i>32</i>
<i>Figura 10. Diagrama de bloques para la metodología de trabajo.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 11. Diagrama de causa raíz: caso real.....</i>	<i>45</i>

Índice de tablas.

Tabla 1. Sistemas de calidad y responsables.....13

Tabla 2. Frecuencia mensual de desviaciones.....47

Tabla 3. Número de desviaciones por nivel asignado.....48

Tabla 4. Frecuencia de “tipo de factor causal”.....52

Tabla 5. Frecuencia de “categoría de causa raíz”.53

Tabla 6. Frecuencia de causa raíz cercana.....54

Tabla 7. Frecuencia de “causa raíz”.55

Índice de gráficas.

<i>Gráfica 1. Porcentajes de desviaciones: Enero de 2006 a Octubre de 2006.</i>	<i>48</i>
<i>Gráfica 2. Porcentaje de desviaciones: Noviembre de 2006 a Diciembre de 2007.</i>	<i>48</i>
<i>Gráfica 3. Incremento en el número total de desviaciones en el año 2006.</i>	<i>49</i>
<i>Gráfica 4. Desviaciones por nivel asignado: Enero 2006 a Octubre 2006.</i>	<i>49</i>
<i>Gráfica 5. Desviaciones totales por mes de Noviembre 2006 a Diciembre de 2008.</i>	<i>50</i>
<i>Gráfica 6. Desviaciones por nivel asignado: Noviembre 2006 a Diciembre de 2008.</i>	<i>50</i>
<i>Gráfica 7. Frecuencia de causas detectadas antes de la aplicación de la metodología de ACR.</i>	<i>51</i>
<i>Gráfica 8. Frecuencia de “tipo de factor causal”</i>	<i>52</i>
<i>Gráfica 9. Frecuencia de “categoría de causa raíz”</i>	<i>53</i>
<i>Gráfica 10. Frecuencia de “causa raíz cercana”.</i>	<i>54</i>
<i>Gráfica 11. Frecuencia de “causa raíz”.</i>	<i>56</i>
<i>Gráfica 12. Comparación de desviaciones nivel 2 con y sin uso de la metodología de ACR.</i>	<i>58</i>
<i>Gráfica 13. Desviaciones con y sin uso de la metodología de ACR por mes calendario.</i>	<i>59</i>

Abreviaturas

ACR: Análisis de causa raíz.

C4I: Mando, Control, Comunicación, Computación e Inteligencia, de sus siglas en Inglés: Command, Control, Communication, Computation and Intelligence.

CAPA: Acciones correctivas y acciones preventivas de sus siglas en Inglés: Corrective actions and preventive actions.

CFR: Código federal de regulaciones, de sus siglas en Inglés: Code of federal regulations.

DMAIC: De sus siglas en ingles: Diagnosis, Measure, Analysis, Improvement, Control.

EMA: Agencia europea de medicinas.

FDA: Administración de drogas y medicamentos, de sus siglas en Inglés: Food and drug administration.

FUME: Sistema de calidad enfocada instalaciones, servicios, mantenimiento y equipo, de sus siglas en Ingles: Facilities, Utilities, Maintenance and Equipment.

HHE: Evaluación de seguridad para la salud, de sus siglas en Inglés: Health Hazard Evaluation.

ICH Q: Sección de calidad de la Conferencia internacional de armonización.

ICH: Conferencia internacional de armonización, de sus siglas en Inglés: International conference of harmonization, section quality.

NOM059. Norma oficial mexicana 59.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SIPPC: Valores de la calidad: Seguridad, Identidad, Potencia, Pureza, Calidad.

I. RESUMEN

La industria farmacéutica al ser la segunda más regulada en el mundo, debe realizar mejoras y profundizar en su conocimiento de manera constante a fin de evitar errores que puedan afectar en la calidad de sus productos, errores que se pueden traducir en falta de eficacia de los medicamentos, pérdidas en los procesos de manufactura y falta de rentabilidad del negocio.

Un aspecto importante en el progreso de la industria farmacéutica son las oportunidades de mejora que se presentan como eventos no deseados denominados desviaciones, estos eventos no deseados también son las devoluciones de producto o quejas por falta de calidad en los medicamentos o productos.

La investigación robusta y metódica de estos eventos conlleva a la detección de la causa raíz del evento y, la ejecución de acciones correctivas y preventivas que eliminen la causa raíz, generan la disminución o anulación de la reincidencia de los eventos.

En el presente trabajo se da a conocer el uso de la metodología de Análisis de Causa Raíz (ACR) en la investigación de desviaciones en una empresa farmacéutica así como los resultados obtenidos en su implementación. Los resultados que se obtienen demuestran que mediante el uso de un método definido, la investigación de desviaciones son más robustas, se identifica la causa raíz de manera ordenada y las definiciones de acciones correctivas o preventivas son eficientes para erradicar la causa raíz.

La metodología de Análisis de Causa Raíz, se presenta como una alternativa para la industria farmacéutica y, de manera general, para cualquier industria o parte del negocio, que deseen mejorar sus procesos mediante la detección de causa raíz en la solución de problemas que se presentan en la operación cotidiana lo cual, para la industria farmacéutica representa también una herramienta para la demostración del cumplimiento de los marcos regulatorios nacional o internacional al identificar la causa raíz de sus desviaciones.

II. INTRODUCCIÓN

Para la Industria Farmacéutica la calidad es uno de los medios utilizados para poder mantener sus productos dentro de un mercado altamente competido a nivel mundial. Para lograr lo anterior, se han establecido diversas estrategias para fortalecer los sistemas de calidad a fin de adecuarlos a las actualizaciones cada vez más estrictas.

Dentro de estas estrategias de fortalecimiento de los sistemas de calidad en la industria farmacéutica se encuentran las desviaciones, las cuales pueden ser definidas como cualquier no cumplimiento de los estándares establecidos en los procesos de producción, acondicionamiento o almacenamiento de los productos. Esta definición está ligada a su vez a las diversas definiciones de calidad para satisfacer las necesidades del cliente.^{NOM059}

Las desviaciones también denominadas no conformidades, así como las quejas y devoluciones de producto por falta de calidad, son consecuencia de la falla en alguno de los controles establecidos en los procesos. A su vez, estas fallas en los controles son originadas de manera directa o indirecta por procedimientos, políticas, entrenamiento del personal, personal, equipo, materiales empleados, supervisión, áreas en donde se ejecutan los procedimientos, etcétera.

En el marco regulatorio tanto nacional como en el internacional se establece que la industria farmacéutica debe contar con un sistema de reporte de desviaciones en el que sean documentadas todas las investigaciones relacionadas a cualquier no cumplimiento a los requisitos previamente establecidos. Esto se encuentra establecido de manera en la Norma Oficial Mexicana 059 (NOM-059) y, así mismo, es requerido por instancias regulatorias internacionales como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en Inglés) en su Código de Regulaciones Federales (CFR por sus siglas en Inglés) en su apartado 21 y otras instancias internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicinas (EMA por sus siglas en Inglés)

Como parte de una estrategia corporativa, la filial mexicana del Laboratorio Farmacéutico Eli Lilly de México SA de CV, que en lo subsecuente será denominado como “laboratorio farmacéutico”, implementó la investigación de desviaciones en los procesos de manufactura mediante una adaptación a sus procesos de la técnica de ACR la cual consiste en una serie de pasos que conducen al investigador a la búsqueda de información necesaria y suficiente a fin de identificar los factores responsables directos o al menos en parte de un evento, que en nuestro caso son las desviaciones, y de estos factores determinar la causa raíz que origina de manera directa el evento. La metodología de ACR fue generada por la “consultoría ABS” en Estados Unidos la cual puede emplearse en casi cualquier tipo de operaciones y fue adaptada para el laboratorio farmacéutico.

En el presente trabajo se da a conocer el empleo de la técnica de ACR para ayudar a identificar de manera clara las causas raíz de las desviaciones en los procesos de producción, lo cual favorece a definir las acciones correctivas y preventivas necesarias para eliminar la recurrencia de las desviaciones o no conformidades, quejas o devoluciones de producto por falta de calidad en los mismos. Así mismo, se dan a conocer los resultados obtenidos en la práctica en el laboratorio farmacéutico en donde se identifica una disminución de desviaciones que afectan potencialmente la calidad de los productos o procesos y se identifican mejoras en el proceso de implementación de la técnica.

La metodología de ACR, mediante la identificación de la causa raíz verdadera en un evento y la ejecución de acciones correctivas y preventivas claramente definidas favorece la eficiencia de los procesos y la productividad de la empresa.

I. MARCO TEÓRICO

i. Generalidades

Dentro de la industria, el proceso de mejoramiento continuo debe contar con filosofías y herramientas de calidad para la solución de problemas¹, de manera que las empresas deben de proveer de estos dos elementos a los empleados para alcanzar los objetivos de calidad deseados.²

Todo proceso productivo es un sistema formado por personas, procesos y procedimientos de trabajo. El proceso genera una salida, que es el producto o servicio que se quiere fabricar u ofrecer mientras que los resultados que se desean del producto o servicio está determinada por sus características de calidad: propiedades físicas, químicas, mecánicas, estéticas, entre otras, que en conjunto determinan el aspecto y el comportamiento del mismo. El cliente quedará satisfecho si esas características se ajustan a lo su expectativa, lo que también es conocido como sus especificaciones.²

Cualquier alejamiento a un requisito previamente establecido es conocido como desviación³ o no conformidad y, al igual que las quejas y devoluciones de producto por falta de calidad, son consecuencia de la falla en alguno de los controles establecidos en los procesos: procedimientos, políticas, entrenamiento del personal, el personal, equipo, materiales empleados, supervisión, áreas en donde se ejecutan los procedimientos, etcétera.

En el marco regulatorio local e internacional para la industria farmacéutica se establece que, las desviaciones deben ser investigadas antes de liberar cualquier producto involucrado y se deben ejecutar las acciones necesarias para eliminar la causa o mitigar los efectos de las mismas. Para México, se establece de manera general por la Secretaría de Salud⁴ de manera específica en la NOM-059³. En el marco internacional se establece, por ejemplo, en Estados Unidos por la FDA en su CFR apartado 21.100 (CFR 21)⁵ y, es una constante mundial para la industria farmacéutica como se establece por la Conferencia

Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para registro de fármacos para uso humano (ICH por su abreviatura de siglas en Inglés) en sus apartados de calidad (ICH Q)⁶

La documentación que genera la FDA por falta de notificación de desviaciones, su investigación apropiada, falta de identificación de causa raíz, así como la ejecución de acciones correctivas y preventivas eficientes, es frecuente. La FDA publica este tipo de situaciones en comunicados denominados cartas de alerta 483 (por su número interno de formato) en donde puede documentar con severidad la falta de seguimiento a desviaciones, por fallar en su clasificación o documentación, errores en la investigación de las desviaciones, el nivel asignado a las desviaciones, la detección de la causa raíz y las acciones correctivas y preventivas establecidas para evitar la recurrencia.⁷

Con lo anterior, una deficiencia en la detección de causa raíz de una desviación puede llevar, entre otros puntos, a la falta de cumplimiento ante una dependencia regulatoria como puede ser la Secretaria de Salud en México⁴ o ministerios de salud en otros países como en Estados Unidos la FDA⁵, en la Unión Europea la EMEA⁸ y de carácter mundial por la Organización Mundial de la Salud⁹. Por el contrario, la correcta investigación de las desviaciones permite mantener la reproducibilidad del producto bajo estándares de calidad establecidos.¹⁰

De manera general, el personal asignado a la investigación de una desviación puede resolver una desviación sin una metodología en particular y emplear sus conocimientos y habilidades para poder llevar a cabo su tarea. Lo anterior puede ser suficiente dependiendo la gravedad de la desviación, sin embargo, dentro de la industria farmacéutica se hace necesario el uso de un método estandarizado para documentar las investigaciones de desviaciones¹¹ y determinar de manera eficiente la causa raíz de la desviación.

ii. Calidad

El concepto de calidad que se percibe la mayoría de las personas se relaciona con una o más características deseables que debería poseer un producto o servicio y se ha convertido en uno de los factores de decisión más importantes de los consumidores para elegir entre productos y servicios que compiten.²

El principal requerimiento para la aplicación de control de calidad es la existencia de un proceso de producción de un bien o servicio para los cuales se pueden establecer estándares de calidad, de esta manera, control de calidad es un conjunto de funciones y actividades cuyo propósito es el asegurar la ejecución de estándares previamente establecidos.¹²

Basados en la definición de un diccionario ordinario la definición de calidad es una clase o un grado, un atributo o característica o bien, un rasgo característico, poder, capacidad o virtud.¹¹ En este trabajo, consideraremos la definición de calidad referida en la NOM059³: cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

La calidad también puede ser considerada como la adecuación para su uso y es inversamente proporcional a la variabilidad. De esta forma, el mantener estándares de calidad en los productos, da como resultado menos reproceso, reflejando las mejoras de la calidad en la reducción de la variabilidad en procesos y productos. La variabilidad excesiva en el desempeño de los procesos resulta en desperdicio.²

Como se menciona anteriormente, calidad son atributos o características de un proceso o producto para los cuales se ha establecido un estándar, son características medibles de un proceso, producto o servicio¹² y siempre ha sido parte integral de virtualmente todos los productos y servicios. Sin embargo, nuestra conciencia sobre su importancia y la introducción de métodos formales de control y mejoramiento de la calidad han tenido un

desarrollo evolutivo. A continuación se presenta un extracto de la historia de la evolución de la calidad:²

1700-1900 La calidad se determina en gran medida por los esfuerzos de los artesanos individuales.

Años 1920 Los laboratorios Bell de AT&T forman un departamento de calidad, centrándose en la calidad, la inspección, las pruebas y la confiabilidad del producto.

1928 H.F. Doge y H.G. Romig desarrollan y perfeccionan la metodología del muestreo de aceptación de los laboratorios Bell.

1931 W.A. Shewarth publica métodos estadísticos para usarlos con los métodos de cartas de producción y control.

1940 El departamento de guerra de Estados Unidos publica una guía para usar cartas de control en análisis de datos de procesos.

1943 Los laboratorios Bell desarrollan los precursores de los planes de muestreo "militray standards".

1946 Se funda la Sociedad Americana de control de Calidad (ASQC por sus siglas en Inglés) como una fusión de diferentes sociedades de calidad.

1946-1949 Deming es invitado a dar seminarios de control estadístico de calidad en la industria japonesa.

1960 El concepto de círculo de control de calidad es introducido en Japón por K. Ishikawa. Se introducen programas de cero defectos en algunas industrias estadounidenses.

1963 Primera regulación sobre las Buenas Prácticas de Manufactura actuales (cGMP por sus siglas en Inglés) en donde se planteó la actualización periódica de las prácticas de manufactura para la industria farmacéutica.¹³

1975-1978 Empieza el interés por los círculos de calidad en Norteamérica, el cual crece hasta formar el movimiento de la administración total de la calidad.

Años 1990 Se incrementa las actividades de certificación ISO 9000 en la industria estadounidense.

1997 El modelo de seis sigma de Motorola se extiende a otras industrias.

1998 La “Sociedad Americana de Control de Calidad” se convierte en la “Sociedad Americana de Calidad” (ASQ, por sus siglas en Inglés), en un intento por señalar los aspectos más amplios del campo de mejoramiento de calidad.

El concepto de control de calidad ha presentado grandes cambios desde la década de los años 1980, cambios requeridos como resultado de una mayor importancia sobre la tecnología y la ciencia en la industria del sector manufacturero de América por la competencia en el mundo de los mercados. Un elemento de esta revolución estuvo centrado en el renovado énfasis sobre la calidad, con un enfoque sobre la prevención de defectos en la manufactura. Los conceptos y métodos de Deming y otros han tenido un impacto profundo en la forma de ver la perspectiva de calidad en los procesos de manufactura.¹⁴

El control de calidad beneficia a todos: productor, consumidor, negocio, industria, gobierno y al público en general.¹²

Las tres funciones básicas en el control de cualquier operación son:¹²

1. Establecer estándares.
2. Comparación de la ejecución contra los estándares.
3. Acciones correctivas.

Se debe comparar la ejecución contra los estándares y, si la ejecución falla conforme a los estándares, deben tomarse acciones correctivas.¹²

Estas funciones involucran factores cualitativos y cuantitativos. Los factores cualitativos que influyen en la calidad son los contribuyentes tradicionales al buen trabajo y eficiencia. Estos incluyen buenas condiciones de trabajo, buen diseño de áreas designadas al trabajo,

competencia y buen entrenamiento a los trabajadores, iluminación apropiada, y el equipo correcto y necesario para desarrollar la orden de trabajo.¹²

Los factores cuantitativos deben ser establecidos conforme a estándares medibles. Involucran la colección de datos relacionados a los procesos y sus análisis para el propósito de evaluar la capacidad del proceso. Los datos también deben ser empleados para asegurar la ejecución de los procesos cuando son comparados contra los estándares establecidos y son de gran relevancia para determinar la desviación con respecto a los estándares. Esto es necesario para la toma de decisión sobre acciones correctivas.¹²

Se han establecido diversas maneras de evaluar la calidad de un producto, dentro de las cuales se han planteado ocho componentes o dimensiones de la calidad que son:²

1. Desempeño.
2. Confiabilidad.
3. Durabilidad.
4. Facilidad de servicio.
5. Estética.
6. Características incluidas.
7. Calidad percibida.
8. Conformidad con los estándares.

Las características de la calidad también se pueden clasificar en tres tipos:²

1. Físicas: longitud, peso, voltaje, viscosidad.
2. Sensoriales: sabor, apariencia, color.
3. Orientadas al tiempo: confiabilidad, durabilidad, facilidad de servicio.

Aun cuando las técnicas estadísticas son las herramientas críticas en el control y el mejoramiento de la calidad, para que su uso sea efectivo deben ser parte de un sistema de administración cuya motivación sea la calidad. De hecho, el sistema de administración debe dirigir la filosofía de mejoramiento de calidad y asegurar su implementación en todos los aspectos del negocio. Uno de los marcos administrativos usados para llevar a

cabo esto es la administración de calidad total, aun cuando otros nombres de uso común incluyen “control de calidad en toda la compañía”, “aseguramiento de calidad total”, “aseguramiento de calidad” y “seis sigma”.² Otro término más reciente es el de “ciencia de aseguramiento” que enfatiza en la economía.¹²

Durante muchos años no hubo ningún esfuerzo directo para medir o explicar los costos de la función de la calidad. Sin embargo, a partir de los años 1950 muchas organizaciones empezaron a hacer la evaluación formal del costo asociado con la calidad. Existen varias razones por las que el costo de la calidad debería considerarse de manera explícita en una organización. Entre ellas se encuentran:²

1. El incremento del costo de la calidad debido al incremento en la complejidad de los productos manufacturados asociada con los avances tecnológicos.
2. Una mayor conciencia de los costos del ciclo de vida, incluyendo mantenimiento, mano de obra, partes de repuesto y el costo de las fallas de campo.
3. La necesidad de que los ingenieros de calidad y los administradores comuniquen el costo de la calidad en el lenguaje de la dirección general: dinero.

El punto de vista tradicional sobre el costo de la calidad considera los siguientes puntos:¹⁴

- Costo de prevención: mantenimiento de un sistema de control de calidad.
- Costo de valoración: mantenimiento de un sistema de aseguramiento de calidad.
- Fallas internas: perdidas de manufactura, desechos y retrabajos.
- Fallas externas: garantía, reparación, consumidor y servicio de producto.

Los principales beneficios de tener mejoras en la calidad o reducción de la variación son:¹⁴

- Mejora en la administración de la producción.
- Incrementar la flexibilidad y adaptabilidad.
- Mejora el medio ambiente.
- Actitudes más positivas de los trabajadores.
- Identificación de flujos de proceso.

iii. Sistemas de calidad

La FDA dirige sus auditorías con base a seis sistemas de calidad. Estos sistemas de calidad están sugeridos para la administración de la calidad en la industria farmacéutica y se mencionan a continuación:¹⁵

1. Sistema de Calidad.

- a. Controles de cambio.
- b. Desviaciones.
- c. Productos de validación.
- d. Quejas.
- e. Aprobación y rechazo de lotes.
- f. Sistema general de documentación.
- g. Resultados fuera de especificaciones.
- h. Fallos en la estabilidad de productos.
- i. Devoluciones y recuperación de producto.
- j. Programa de mejora de productos.
- k. Calificación de personal.
 - i. Reporte anual.
 - ii. Re-procesos y re-trabajos.
 - iii. Organización de personal.

2. Sistema de instalaciones y equipo.

- a. Diseño y planos de instalaciones.
- b. Mantenimiento y calificación de equipos.
- c. Calibración de instrumentos.
- d. Mantenimiento y limpieza de instalaciones.
- e. Validación de limpieza en instalaciones y equipos.
- f. Sistemas de aire acondicionado.
- g. Sistema de agua, vapor y gases comprimidos.

3. Sistema de materiales.

- a. Control de materiales (materia prima, incluyendo agua y gases, envases, empaque, y producto terminado).
- b. Identificación, almacenamiento y muestreo de materiales.
- c. Control de inventarios.
- d. Validación de proveedores.
- e. Validación de sistemas computarizados.
- f. Distribución y registro de lotes de producto terminado.

4. Sistema de producción.

- a. Control en la implementación de cambios en proceso.
- b. Controles en proceso.
- c. Muestreo y análisis en proceso.
- d. Validación de procesos.
- e. Documentación de fabricación.
- f. Control ambiental.

5. Sistema de acondicionamiento y etiquetado.

- a. Revisión, almacenamiento y uso de etiquetas.
- b. Controles de materiales de empaque y etiquetas como por ejemplo despeje de línea.
- c. Validación.

6. Sistemas de laboratorio de calidad.

- a. Procedimiento y especificaciones analíticas.
- b. Validación y verificación de métodos analíticos.
- c. Programa de estabildades.
- d. Equipos e instalaciones de laboratorios.

e. Estándares y muestras de retención.

La organización del laboratorio farmacéutico para la administración de la calidad está basada en estos seis sistemas de calidad y fueron nombrados responsables para vigilar la implementación y seguimiento de los mismos. A continuación se señalan los sistemas de calidad y las posiciones responsables:

Tabla 1. Sistemas de calidad y responsables.

Sistema	Responsable
Calidad	Gerente de aseguramiento de control y calidad
FUME*	Gerente de mantenimiento
Materiales	Gerente de cadena de suministro
Producción	Gerente de producción
Acondicionamiento y etiquetado	Gerente de producción
Laboratorios	Jefe de laboratorios

*Instalaciones, servicios, mantenimiento y equipo (FUME por sus siglas en Inglés)

Cualquier alejamiento o no cumplimiento a estos estándares debe ser investigado y registrado en una desviación.

iv. Desviaciones

Las desviaciones son alejamientos a instrucciones aprobadas o estándares establecidos. Ejemplos de estas instrucciones aprobadas o estándares establecidos incluyen métodos analíticos de prueba, especificaciones, planes de muestreo, procedimientos estándares de operación, documentos maestros de producción, autorizaciones de mercadeo, planes de mantenimiento preventivo y, métodos de distribución.⁵

La NOM059³ define a las desviaciones como el no cumplimiento a un requisito previamente establecido.

Cuando una desviación tiene consecuencias significativas para la calidad del producto o material, es esencial evaluar cómo prevenir la recurrencia. En este caso, es crítica la investigación de causa raíz del problema, para determinar acciones preventivas y correctivas.

Personal del área de aseguramiento de calidad debe ser notificada tan pronto sea posible después de que una desviación es detectada, típicamente en menos de un día de trabajo. Esta notificación debe ser documentada.

De la misma manera, personal del área de aseguramiento de calidad debe ser notificada de manera inmediata de desviaciones que tengan que ver con lotes liberados para su venta sin contar con causa raíz identificada, desviaciones de naturaleza crítica con potencial impacto a alguno de los valores de la calidad del producto: seguridad, identidad, potencia pureza y calidad (SIPPC) de un lote liberado; que requieran de una evaluación de seguridad para la salud (HHE por sus siglas en Inglés); y aquellas en las que se confirme un resultado analítico fuera de los criterios de aceptación locales. Fallas en las pruebas de esterilidad, fallas en la simulación de procesos asépticos y cancelación llenado de medios. También se incluyen en este punto las desviaciones relacionadas a datos o información fraudulenta.⁵ (CFR 211.192)

Las desviaciones deben de ser evaluadas según su criticidad por el impacto a los valores de la calidad. Los siguientes puntos proporcionan una guía para la asignación de nivel a las desviaciones¹⁶ (ICH Q7):

Nivel 3: aquellas desviaciones en las que se sospecha existe un impacto a los valores SIPPC de un producto o material que lo hace no apropiado para su uso.

Nivel 2: aquellas desviaciones en las que se requiere de investigación adicional para asegurar que los valores de SIPPC del producto o material no han sido impactados.

Nivel 1: aquellas desviaciones en las que se tiene información disponible para asegurar que no impactan los valores de SIPPC del material o producto.

Para las desviaciones nivel 2 y nivel 3 las investigaciones de desviaciones deben incluir causa raíz y deben identificar acciones correctivas y preventivas. Las desviaciones nivel 1 deben ser evaluadas y explicadas y la conclusión del no impacto a SIPPC debe estar justificada. Los datos de las desviaciones nivel 1 deben ser colectados y analizados de manera periódica para identificar causas sistémicas y determinar las acciones correctivas y preventivas apropiadas.^{5, 16} (CFR21 211 y 820, ICH Q7)

La documentación de los reportes de desviaciones deben contener los siguientes puntos^{5, 17}:

- a) Descripción de la desviación.
- b) Fecha en que la desviación fue descubierta.
- c) Fecha en que ocurrió la desviación.
- d) Acción de remediación del problema identificado.
- e) Categorización del sistema de calidad.
- f) Lista de lotes impactados, datos analíticos o sistemas.
- g) Criticidad de la desviación.
- h) Conclusión o justificación.
- i) Disposición final recomendada de los lotes impactados, datos analíticos o sistemas.

Adicionalmente, las desviaciones nivel 2 y 3 deben incluir:

- a) Nombre y posiciones de las personas que conducen la investigación.
- b) Pasos de la investigación (por ejemplo: análisis de causa raíz y/o justificación técnica).
- c) Datos de soporte o datos de la localización de la información.
- d) Resultados del análisis de causa raíz.
- e) Acciones correctivas y preventivas.
- f) Plan de verificación de efectividad.

Considerando que los sistemas de calidad incluyen el proceso de manufactura en general de los productos incluyendo la cadena de suministro, desde los proveedores hasta que el producto es colocado en el mercado (distribuidores de producto) las desviaciones deben ser documentadas a lo largo de todos los procesos.

Es responsabilidad del área de aseguramiento de calidad el revisar y aprobar las desviaciones, así como las conclusiones para la aprobación o rechazo de los productos (decisión de uso del producto o material), la aprobación de las desviaciones y el establecimiento de las acciones correctivas o preventivas establecidas entre las partes investigadora y ejecutora durante la investigación de las desviaciones. No es responsabilidad propiamente del área de Aseguramiento de Calidad el investigar las desviaciones.

Una de las observaciones en auditorías que se presenta de manera frecuente en la industria farmacéutica son las desviaciones, no solo el que sean reportadas y documentadas, sino también la robustez de la investigación, las conclusiones y decisiones sobre el producto o proceso, así como las acciones correctivas y preventivas dependiendo de la identificación de la causa raíz en el proceso de investigación. En este punto, se pueden revisar las diversas cartas de alerta (483) por parte de de la FDA.⁶

Esta práctica de la verificación de las desviaciones es sin lugar a duda uno de los puntos más importantes cuando las empresas requieren demostrar que tienen un sistema de calidad robusto.

v. Métodos para investigar desviaciones

En la década de los años 1950 se introdujo en Japón el concepto de las herramientas estadísticas de control de calidad desarrolladas por Shewhart y Deming. Los progresos, en materia de mejora continua de la calidad, se debieron en gran medida, al uso de estas técnicas. Fue el profesor Kaoru Ishikawa quien extendió su utilización en las industrias manufactureras de su país, en los años 1960, acuñando la expresión de "7 herramientas básicas para el control de la calidad".¹⁸

1. Hoja de control.
2. Histograma.
3. Diagrama de Pareto.
4. Diagrama de causa-efecto.
5. Estratificación (Análisis de estratificación).
6. Diagrama de dispersión.
7. Gráfica de control.

Estas herramientas pueden ser descritas genéricamente como "métodos para la mejora continua y la solución de problemas". Algunas de ellas son técnicas gráficas que ayudan a comprender los procesos de trabajo de las organizaciones y promover mejoras. Son de creación occidental, excepto el diagrama causa-efecto que fue ideado por K. Ishikawa.¹⁸

El éxito de estas herramientas radica en la capacidad que han demostrado para ser aplicadas en un amplio conjunto de problemas, desde el control de calidad, hasta las áreas de producción, el mercadeo y administración e incluso las organizaciones de servicios son susceptibles de aplicarlas.¹⁹

Estas herramientas pueden ser manejadas por personal que labora en la industria farmacéutica, lo que ha hecho que sean base de las estrategias de solución de problemas en los círculos de calidad y, en general, en los equipos de trabajo enfocados a obtener mejoras en actividades y procesos.

Existen otras técnicas dirigidas a la comprensión de situaciones complejas, la identificación de oportunidades de mejora y el desarrollo de planes de implementación, enfocadas en la fase de planificación del círculo de mejora continua: planificar, hacer, controlar y mejorar.^{13, 19}

Por otra parte, existen diversas técnicas que se pueden emplear para la investigación de desviaciones, a continuación se listan algunas de éstas técnicas:^{1, 2, 19}

1. Los cinco por qué.
2. Modo de falla y análisis de efecto.
3. Análisis de pareto.
4. Interferencia bayesiana.
5. Diagrama de Ishikawa (espina de pescado).
6. Análisis de árbol de fallos.
7. Mapeo de causa.
- 8. Análisis de causa raíz.**

vi. Procedimiento para el manejo de desviaciones

El manejo de desviaciones en el laboratorio farmacéutico, empleando la metodología de ACR para su investigación, está basado en lo descrito en los procedimientos vigentes de operación del área de aseguramiento de calidad bajo los lineamientos internos del laboratorio farmacéutico, la figura 1 muestra el flujo para el seguimiento.

Todo el personal involucrado en operaciones de manufactura es entrenado en el procedimiento para manejo de desviaciones y debe reportar cualquier situación que represente alejamiento a los estándares establecidos o bien que no sea parte de la operación rutinaria o considerada como operación normal.

Una vez que se ha reportado el evento, personal del área de aseguramiento de calidad en proceso revisa en conjunto con el supervisor del área el impacto a los valores de la calidad del producto o proceso, determinan si es una desviación o no y las acciones inmediatas a seguir para mitigar el impacto del evento.

En el caso de ser clasificadas como no desviación se procede a la documentación de un hallazgo para continuar con el proceso. En el caso de desviaciones clasificadas como nivel 1, se procede a documentar y justificar el no impacto a los valores de calidad, si existen acciones correctivas o preventivas y la disposición de producto, material, equipo o proceso.

En el caso de determinar que se trata de desviaciones nivel 2 ó 3, se procede iniciar la investigación de causa raíz (ver sección VII), conformar el equipo de investigación correspondiente el cual estará conformado por personal del área en donde se genera la desviación, personal de aseguramiento de calidad y un investigador líder quien es responsable del seguimiento a la investigación.

Una vez concluida la investigación, se genera el diagrama de causa raíz en donde son identificados los factores causales y la(s) causa raíz. Con base a la determinación de la causa raíz, se determinan las acciones correctivas y preventivas y se establecen su fecha de cumplimiento.

Las investigaciones que no llegan a la identificación de causa raíz son evaluadas por el comité de desviaciones el cual es integrado por los dueños de los sistemas de calidad y el gerente de aseguramiento y control de calidad.

Toda desviación debe contar con conclusiones en donde se establezca de manera clara la justificación de la decisión de uso del producto o material involucrado.

Las desviaciones son aprobadas según el nivel asignado por el impacto a los valores de la calidad y deberán contar con la aprobación correspondiente como se menciona a continuación:

- Evento clasificado como no desviación: aprobado por representante de aseguramiento de calidad y supervisor del área.
- Desviaciones nivel 1: aprobado por representante de aseguramiento de calidad, supervisor o jefe de aseguramiento de calidad, supervisor del área.
- Desviaciones nivel 2: aprobado por jefe de aseguramiento de calidad, dueño del sistema de calidad impactado.
- Desviaciones nivel 3: aprobado por gerente de aseguramiento y control de calidad y dueño del sistema de calidad impactado (ver Tabla 1).

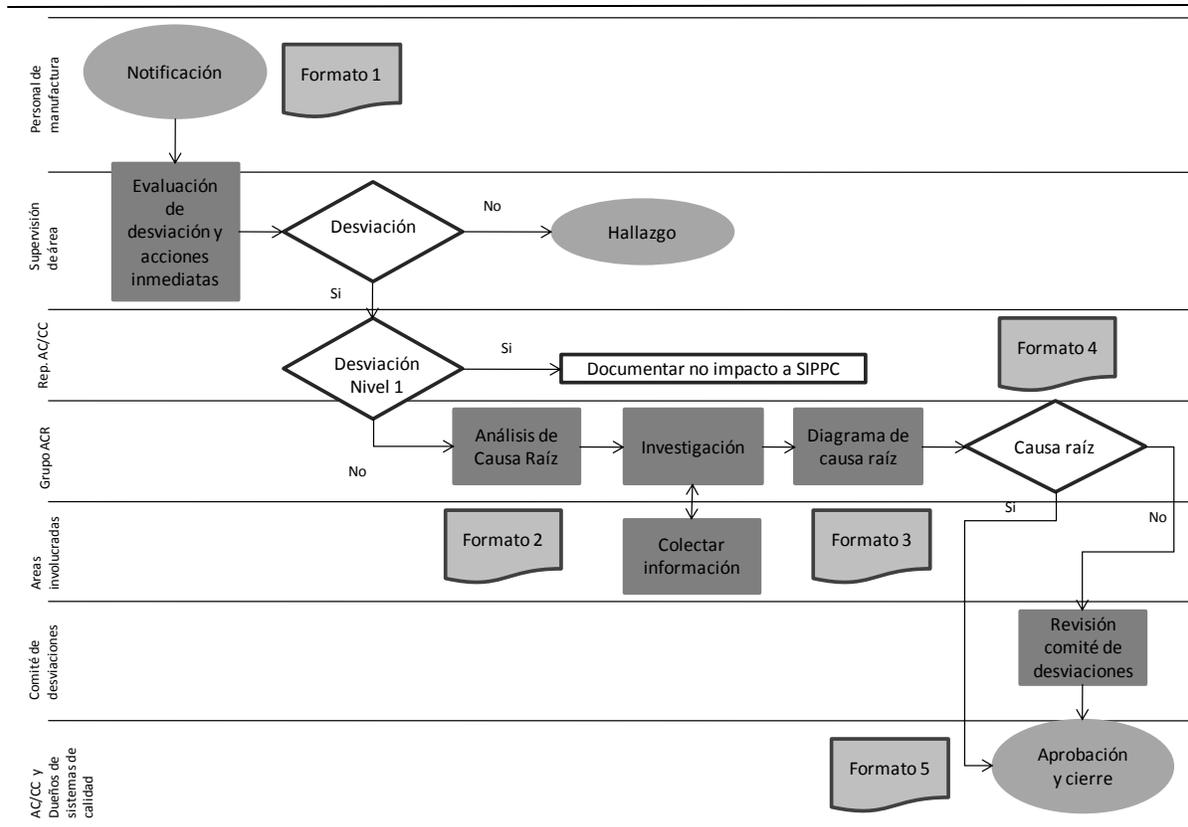


Figura 1. Diagrama de flujo empleado para el manejo de desviaciones en el laboratorio farmacéutico. Ejemplos de formatos 1-5 son mostrados en el anexo A.

vii. Metodología de análisis de causa raíz

La metodología de ACR es designada para conectar los incidentes o eventos con sus causas (factores causales y causas raíz) y para conectar las causas de los incidentes o eventos a recomendaciones que prevengan o mitiguen el incidente investigado.²⁰ Para el presente trabajo incidentes, eventos y desviaciones serán considerados como sinónimos

La metodología de ACR se basa en sistemas racionales de Mando, Control, Comunicación, Computación e Inteligencia (C4I por sus siglas en Inglés), puede ser aplicada en todos los sectores del negocio, es un método eficaz, estructurado y reproducible, y se adapta a la complejidad del problema. En la figura 2 se puede identificar la aplicación de las metodologías de ACR y seis sigma dentro del diagrama de C4I.

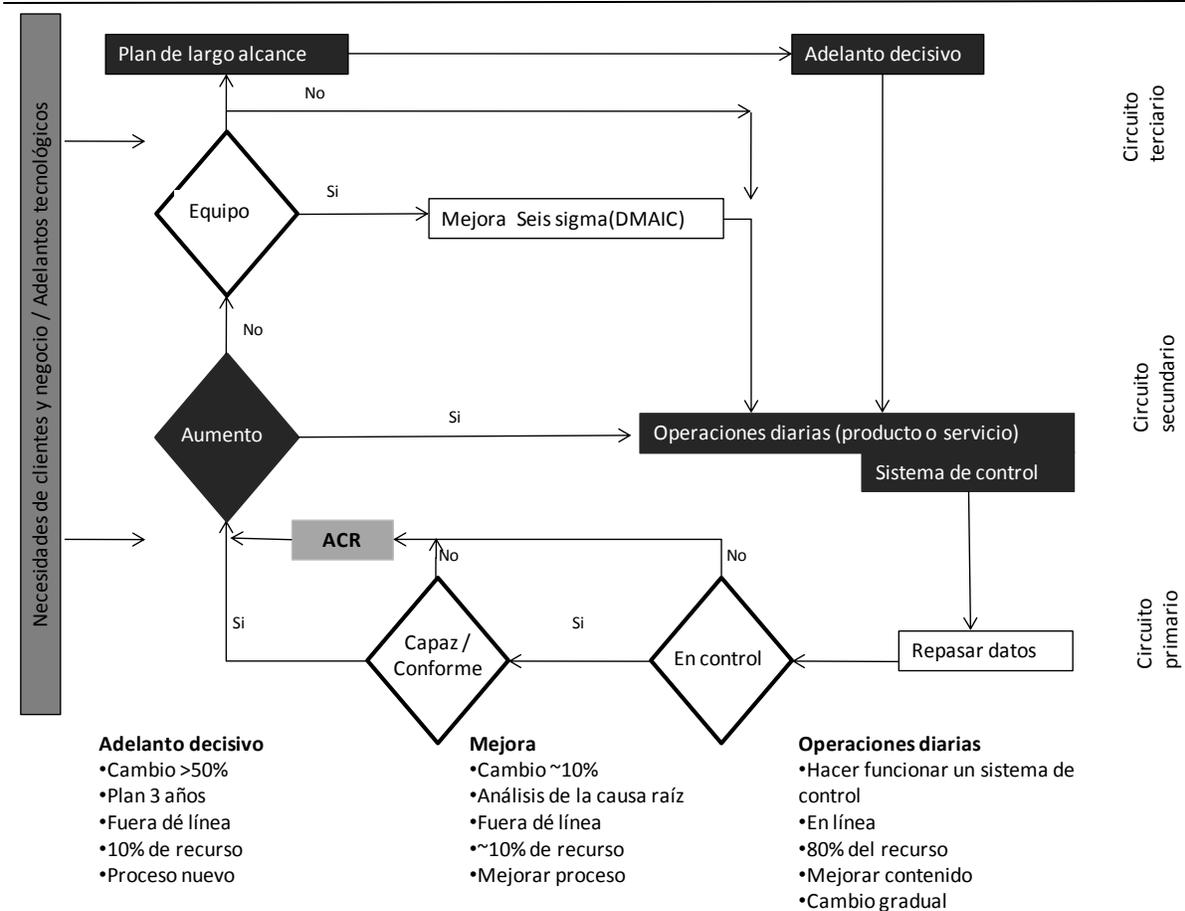


Figura 2. Diagrama de C4I.

Se ubica la aplicación de las metodologías de ACR y seis sigma DMAIC (definir, medir, analizar, mejorar, controlar, por sus siglas en Inglés.)

Para la metodología de ACR, un factor causal es definido como un fallo de equipo, un error humano o una falla de un componente que provoca de manera directa el incidente, permite que suceda o permite que las consecuencias sean peores.²⁰

Por su parte, una causa raíz es definida como un fallo en una entrada del proceso o en un sistema de apoyo del negocio que es al menos responsable parcialmente del incidente.

Para la metodología de ACR, los errores humanos no son una causa raíz.²⁰

En la figura 3 se identifica de manera general los pasos a seguir en el proceso de investigación en donde los pasos de mayor relevancia en la metodología son: coleccionar datos, identificar los factores causales y causa raíz y, desarrollar recomendaciones.²⁰

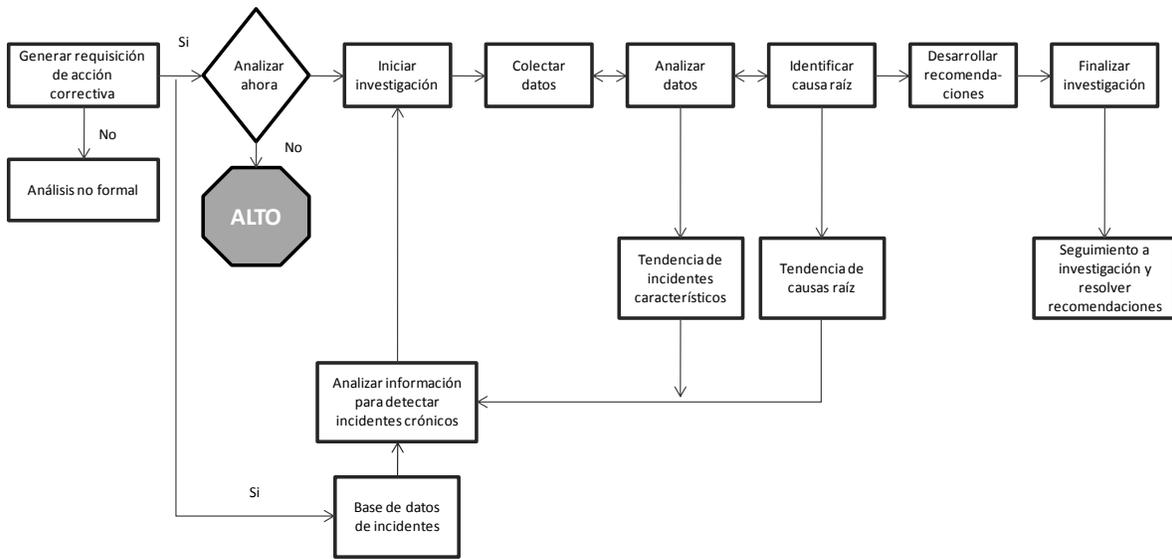


Figura 3. Diagrama general de la metodología de ACR.

En la fase de coleccionar datos, se deben formular todas las preguntas relacionadas a qué, quién, cómo, cuándo y dónde. Al finalizar la investigación, la determinación de causas raíz debe de responder claramente la pregunta de por qué

La figura 4 muestra el diagrama de Entrada-Sistema-Salida, en donde de manera general se presentan las entradas al sistema, el sistema por sí mismo (la organización) y las salidas (producto, desperdicio y potencialmente los eventos). Asumiendo que el personal y el equipo trabajan de manera impecable (proceso ideal), en las salidas solo tendríamos producto, no existiría desperdicio y no existirían los incidentes.

En este mismo diagrama, los factores causales de un evento o incidente siempre estarán localizados en la parte de entradas, la causa raíz en la sección de sistema y los eventos se encontrará en la sección de salidas. Los eventos son identificados como el efecto negativo o no deseado de un proceso.²⁰

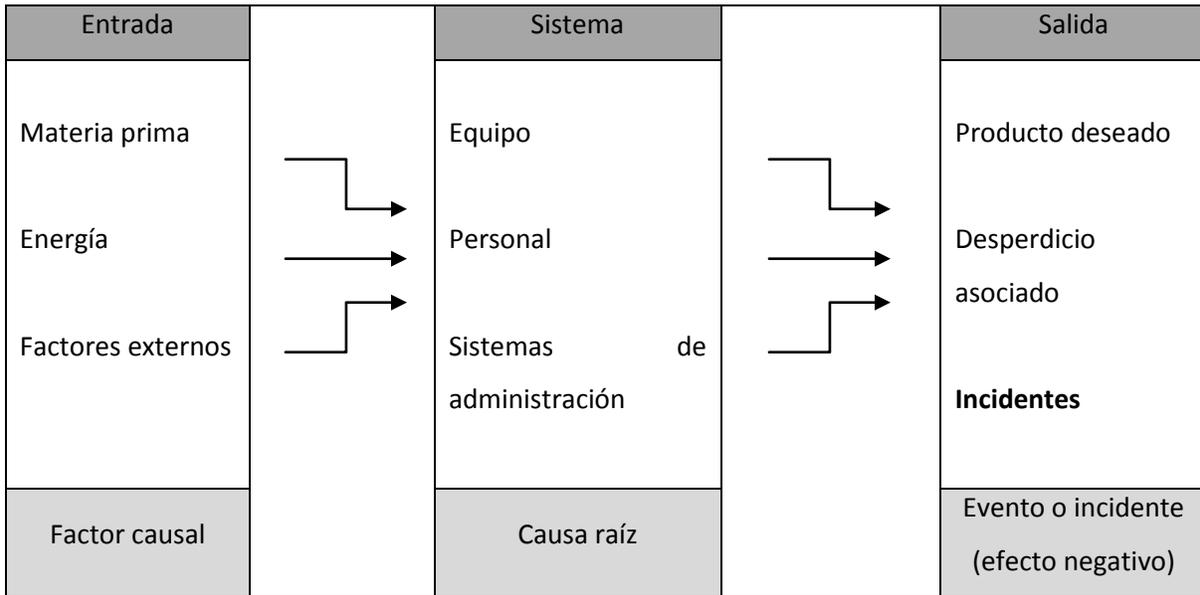


Figura 4. Diagrama de entrada – sistema – salida.

La metodología de ACR inicia con el análisis de información de las diferentes fuentes clasificadas en cuatro tipos:²⁰ información obtenida de personas, información obtenida de documentos (papel o electrónico), evidencia física y, de la posición en algunos tipos de investigación (Figura 5)

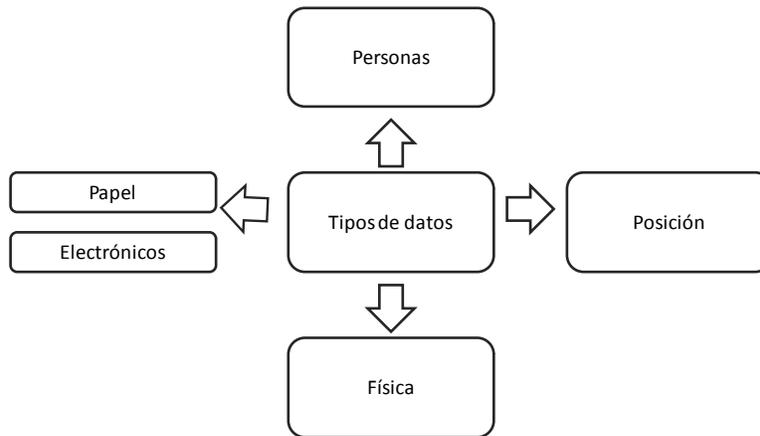


Figura 5. Posibles fuentes de información en la metodología de ACR.

La información debe ser analizada simulando una tabla en donde las columnas son las fuentes de información. Una vez organizada la información inicial, se deben formular nuevamente las preguntas de qué, quién, cómo, cuándo y dónde y se deberá recabar la información adicional.

Para la organización de la información se utiliza el diagrama de causa raíz (Figura 6 y 8) en donde se organiza la información de manera retrospectiva desde que ocurrió el evento (desviación) hasta incluir todos los eventos relacionados con el sistema y, en este mapa, se identifican factor(es) causal y causa(s) raíz²⁰.

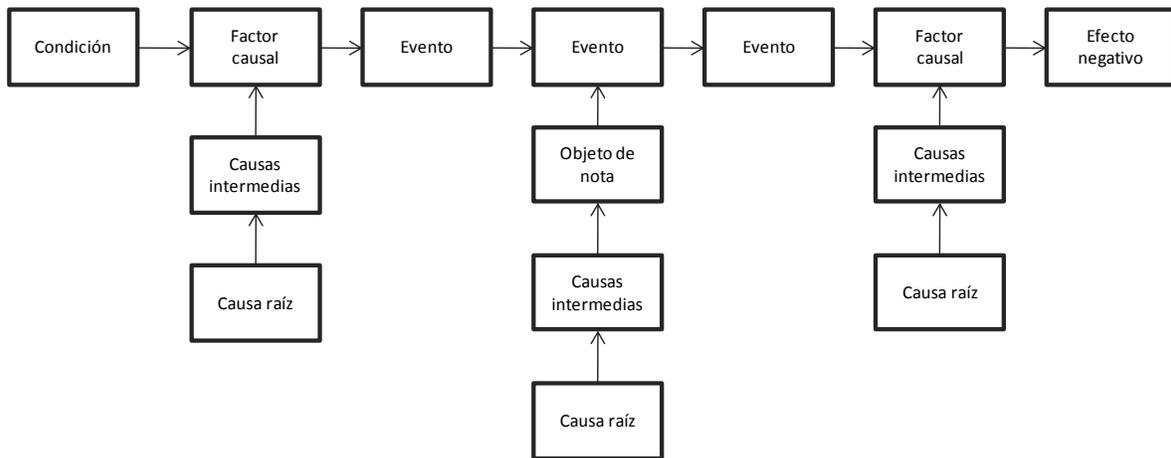


Figura 6. Diagrama de causa raíz.

Se incluyen todos los pasos que sucedieron para generar el evento y se identifican las causas (factor causal y causa raíz)

La información que debe incluirse en el diagrama debe cumplir con las características de ser suficiente, necesaria y clara (Figura 7). De esta manera se incluye toda la información necesaria para comprender como sucedieron los factores que llevaron al evento y cada bloque en el mapa de causa raíz es dependiente del adyacente. De manera que, si sucede A entonces sucede B y si sucedió B entonces sucedió A y no se requiere de mayor información para poder explicar A y B y no sobra información entre A y B.

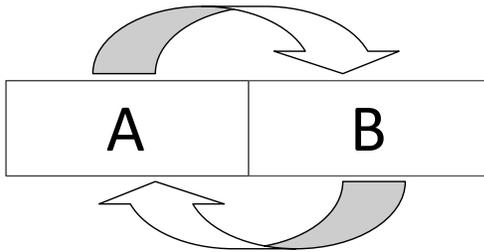


Figura 7. Características de la información: suficiente, necesaria y clara.

Para el diagrama de causa raíz²⁰, (Figura 8) se emplean bloques de información que cumpla con las características antes mencionadas. Estos bloques estarán alineados en la línea principal (evento principal) y se incluirá la información necesaria para explicar el bloque principal arriba o abajo con eventos secundarios. El bloque en el extremo derecho corresponderá al efecto negativo del evento o desviación y el extremo izquierdo corresponderá al bloque con la información más alejada al evento.

Dentro del diagrama se debe incluir toda la información requerida, los factores causales identificados y las causas raíces determinadas. Adicionalmente se podrán incluir eventos que no pueden ser clasificados como factores causales pero son los suficientemente significativos para desarrollar acciones correctivas y/o preventivas.²⁰

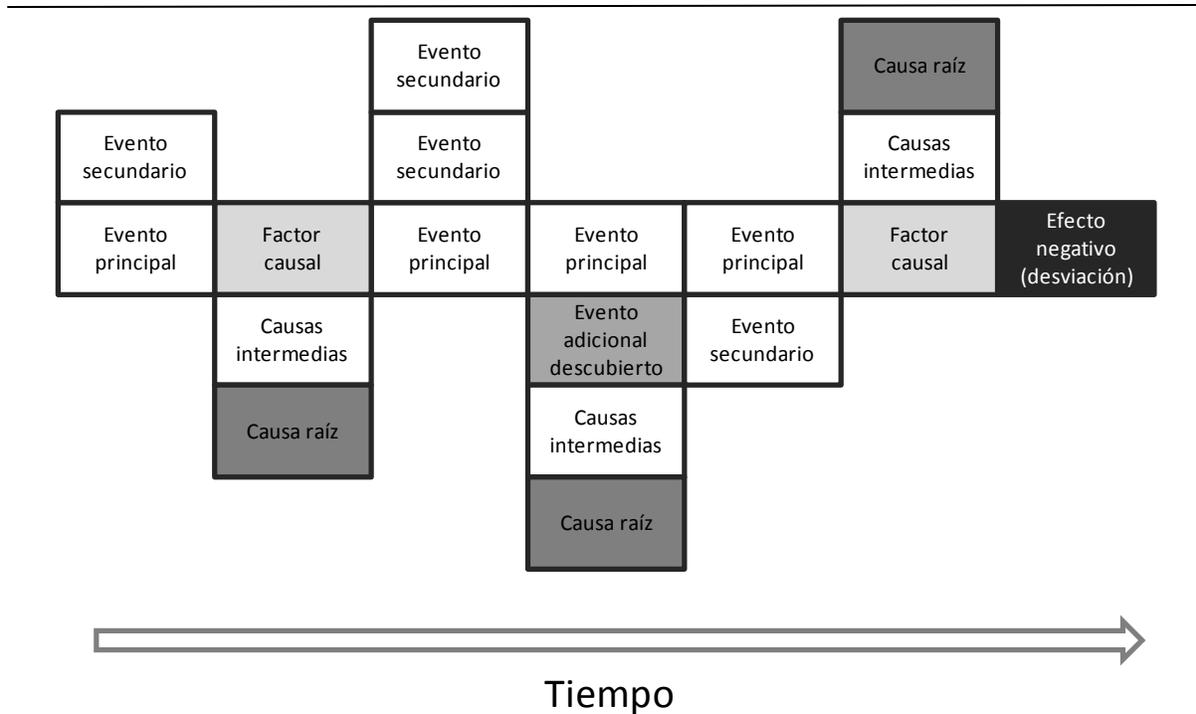


Figura 8. Diagrama de causa raíz

Para identificar los factores causales y causa(s) raíz, se recurre al mapa de causa raíz²⁰ (Anexo B) el cual se encuentra dividido en cuatro categorías:

- Tipo de factor causal.
- Categoría de causa raíz
- Causa raíz cercana.
- Causa raíz.

Cada uno de estos niveles está dividido a su vez en diversas secciones que ayudan a determinar la causa raíz. Por ejemplo, el tipo de factor causal se dividen en: dificultad química, de equipo, de materia prima, de personal, del medio ambiente o externa, de sabotaje o apuestas. El anexo B muestra una adaptación del mapa para el laboratorio farmacéutico.

Una vez identificados los factores causales y causa(s) raíz se procede a establecer las acciones correctivas y acciones preventivas necesarias para eliminar las causas. Estas acciones pueden tener un alcance en cuatro niveles^{9, 20}:

1. Corrección del evento.
2. Corrección de la causa raíz identificada.
3. Corrección de causas raíz similares dentro del mismo proceso.
4. Corrección de causa raíz de negocio.

Si bien para evitar la recurrencia se recomienda realizar las acciones correctivas en los cuatro niveles, el costo por recursos y tiempo puede ser considerable y debe ser analizado por el negocio. En caso de no poder eliminar la causa raíz identificada en la investigación de la desviación, se deben tomar acciones que mitiguen el impacto del evento en caso de que suceda nuevamente.²⁰

A continuación se presenta un ejemplo didáctico para el uso de la metodología de ACR:²⁰

Información inicial

Jake Gordon (niño)

No pensé que nada malo fuese a pasar. Yo solo estaba pensando “voy a jugar en el camión como he jugado en el camión, que es como de mi tamaño, que me regalaron la semana pasada en mi cumpleaños número nueve”. Entré en el camión y me imaginé como se vería con las luces encendidas y, después, estaba jugando con los otros controles cuando empezó a caminar. Empezó a rodar realmente rápido por lo que no quise saltar fuera. Cuando vi el carro, traté de girar el volante pero no pasó nada, así que me fui en contra del carro y un segundo después choqué con el carro. Mi mamá dijo que era bueno que no me hubiese matado, no usé el cinturón de seguridad y todo eso. El recorrido en la ambulancia fue realmente divertido.

Departamento de policía (DP)

El camión de basura chocó con un automóvil estacionado en la base de la colina en la calle Crunch alrededor de las 1:30 pm el sábado 31 de mayo. La pierna de Jake tiene una fractura como consecuencia de de la colisión. Del reporte inicial de daños, el camión tiene daños por \$ 2000 y el automóvil tiene daños por \$10000. Después de la inspección del camión se determina que la dirección fue bloqueada y no fueron localizadas las llaves.

Juniper Jones – Operador del camión de basura (OCB)

Terminamos de limpiar el lado de la colina como parte de nuestro trabajo del viernes por la tarde y dejé el camión ahí, eran las 5:00 pm cuando termina mi jornada de trabajo. Coloqué el camión en neutral y coloqué el freno de emergencia, eso siempre lo hago. Ese fue el último turno antes de que cerráramos por el fin de semana. Supongo que debí de cerrarlo, pero supongo que no lo hice. No creí que el camión haya sido bloqueado desde que lo tenemos hace seis años.

Sr Bean- dueño del vehículo

Sin información

Grupo de construcción (GC)

El camión es propiedad del grupo de construcción, quienes dirigen la construcción de un edificio en el lugar. El camión es estacionado originalmente en terreno del espacio para de oficina para renta.

Reconstrucción del accidente (Rec)

Con la información obtenida se tiene que el camión viajaba aproximadamente a 35 millas por hora cuando colisionó con el vehículo estacionado en la base de la colina.

Paso 1. Identificación de incidente y consecuencias negativas

Encontramos tres efectos negativos del incidente, en el diagrama de causa raíz serán colocados de manera vertical ya que sucedieron de manera simultánea.

Paso 2. Adicionar pequeños bloques de información previa al efecto negativo del evento.

Este paso podrá ser empleado de manera repetida hasta el inicio de las actividades que dieron lugar al efecto negativo del evento.

Paso 3. Desarrollar la prueba de suficiencia:

Pregunta 1. ¿Por qué ocurrió el evento?

Pregunta 2. Si las causas identificadas en la pregunta 1 existieron, ¿habría ocurrido aun así el evento?

Pregunta 3. ¿Había algún sistema de seguridad para prevenir que las condiciones del evento se presentaran?

Paso 4. Recabar información adicional para contestar las preguntas formuladas.

Para este ejemplo:

En entrevista con el operador del camión de basura se revela que el conductor no conocía los requerimientos de la compañía para cerrar vehículos cuando eran estacionados así como bloquear las llantas del vehículo cuando fuese estacionado en una colina o declive.

La entrevista con el gerente de la construcción (GC) del Grupo de construcción revela que la compañía solo casi siempre construye vallas o cercas en sus sitios de construcción, pero en este caso decidieron no construirlas ya que es un proyecto de corto tiempo (cinco semanas). El GC dijo que no existía guardia de seguridad porque no es política de la compañía tener guardias durante las horas de trabajo, en la noche o en fines de semana. Sin embargo, el dijo que es política de seguridad de la compañía el asegurar los vehículos en fines de semana cerrando el camión, colocando primera y el freno de emergencia.

Paso 5. Adicional bloque con la información recabada.

Paso 6. Determinar si la secuencia de eventos esta completa.

Paso 7. Repetir la prueba de suficiencia a todos los bloques del diagrama.

Paso 8. Realizar prueba de información necesaria.

Para este caso por ejemplo, no es necesaria la información del nombre del niño o que el recorrido en ambulancia fue divertido.

Paso 9. Identificar factores causales.

En este ejemplo, los factores causales identificados son:

- FC1. Que el camión de basura estuvo estacionado sobre la colina con las llantas en dirección hacia la pendiente de la colina.
- FC2. El sitio de construcción no tiene cercas o vallas.
- FC3. No estaba presente el guardia de seguridad.
- FC4. Las ruedas del camión no estaban bloqueadas.

Las causas raíces identificadas son, con base al mapa de causa raíz (Anexo B):

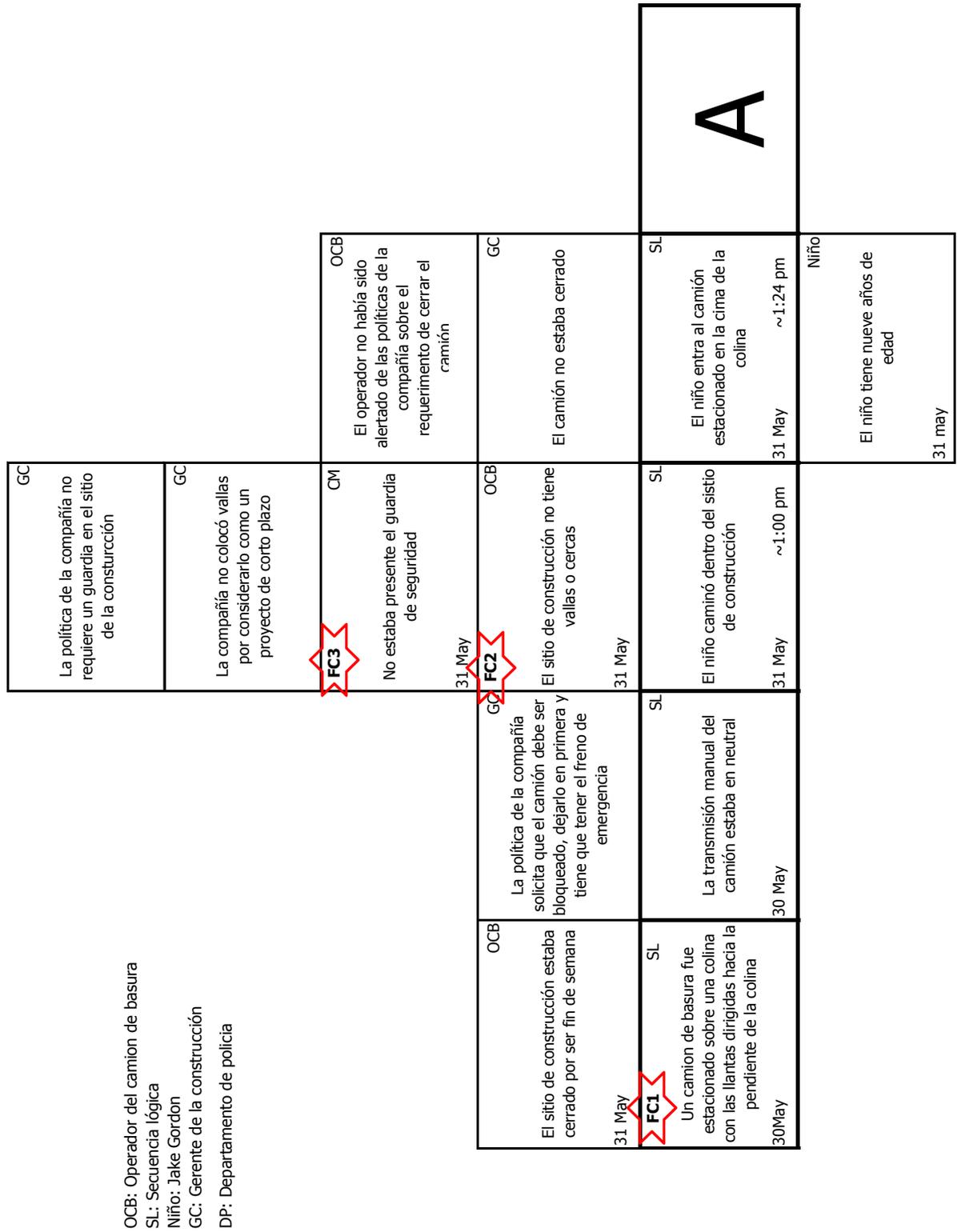
- a. No existen políticas de la empresa para contar con la presencia de un guardia de seguridad en la construcción. (9, 55, 57, 59)
- b. Las políticas no son lo suficientemente estrictas para la colocación de vallas o cercas de seguridad, independientemente del tiempo que planeado de la construcción, así como el sitio en donde fue estacionado el camión de basura. (9, 55, 57, 60)
- c. Entrenamiento del personal ya que el camión no fue estacionado en el lugar indicado, no dejó el camión en primera velocidad y no bloqueó las llantas del camión. (9, 163, 164)

Con base a lo anterior, las recomendaciones para evitar un nuevo incidente son:

- a. Revisión y modificación de políticas de seguridad de la empresa para asegurar que ninguna persona ajena a la construcción tenga acceso a las instalaciones y equipo de la empresa.
- b. Entrenamiento del personal que maneja vehículos de la compañía sobre políticas de seguridad.

La figura 9 presenta el diagrama de causa raíz para este ejercicio:

Figura 9. Diagrama de causa raíz caso didáctico.



I. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Dentro de las operaciones en la industria farmacéutica, el alejamiento a estándares establecidos es conocido como desviación. Cada una de estas desviaciones genera retrasos en los procesos afectando la disponibilidad de producto o recursos generando planta ociosa que se traduce en pérdidas económicas.

Las metodologías tradicionales para la investigación de desviaciones en la Industria farmacéutica no cuentan con un método claramente definido para identificar la Causa Raíz y definir las acciones correctivas y preventivas necesarias a fin de eliminarla y evitar recurrencia.

La investigación de desviaciones, conforme a lo requerido en el marco regulatorio nacional e internacional, requiere de la identificación de la causa raíz verdadera para solucionar el problema y evitar su recurrencia. La detección de la causa raíz específica de una desviación repercute favorablemente en el fortalecimiento de los procesos y procedimientos empleados en la manufactura de los productos farmacéuticos y, por otro lado, favorece la calidad de los productos y la competitividad de las empresas mediante la disminución de errores que lleven a retrasos en el cumplimiento de compromisos de negocio.

En el presente trabajo, se propone la aplicación del método científico mediante el uso de la técnica de Análisis de Causa Raíz en la investigación de desviaciones en los procesos de manufactura y se realiza la evaluación de los resultados una vez implementada la técnica en un laboratorio farmacéutico.

I. OBJETIVOS

i. Objetivo general

Aplicar la metodología de Análisis de Causa Raíz en la investigación de desviaciones dentro de los procesos de manufactura de un laboratorio farmacéutico.

ii. Objetivos particulares

- a) Dar a conocer y difundir la metodología de ACR.
- b) Aplicar la metodología de ACR en la investigación de desviaciones en un laboratorio farmacéutico.
- c) Identificar las causas raíz de las desviaciones en un laboratorio farmacéutico a fin de determinar las acciones correctivas y preventivas requeridas para evitar recurrencia o mitigar sus efectos.
- d) Analizar la disminución de desviaciones o no conformidades en un laboratorio farmacéutico después de la implementación de la técnica de ACR.

I. HIPÓTESIS

La investigación robusta de desviaciones basada en una metodología definida favorece la detección de la causa raíz lo cual permite definir y ejecutar acciones correctivas o preventivas lo que genera la disminución o anulación de reincidencia de las desviaciones.

I. MATERIALES Y MÉTODO

a. Tipo de estudio

Análisis observacional retrospectivo de los resultados obtenidos en el Laboratorio Farmacéutico después de la implementación de la metodología de ACR para la investigación de desviaciones en los procesos de manufactura.

b. Población de estudio

El alcance de esta investigación comprende las poblaciones de datos de desviaciones de manufactura generadas en los años 2006 y 2007 en el laboratorio farmacéutico.

c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

1. Inclusión

Se incluyen todos los datos de desviaciones en los diferentes procesos de manufactura del laboratorio farmacéutico. Se incluyen los procesos de almacenamiento de materiales de empaque, materia prima, producto semi-terminado y producto terminado, los procesos de manufactura de productos sólidos, polvos, líquidos y parenterales y los todos los datos referentes a los sistemas de calidad: Calidad, el Sistema de Equipo, Mantenimiento y Sistemas computacionales, Materiales, Producción, Acondicionamiento y etiquetado y Laboratorios.

2. Exclusión

Quedan fuera de esta investigación los datos de desviaciones generados en años diferentes a 2006 y 2007, así como datos relacionados a la empresa que puedan comprometer datos sensibles o regulados por las políticas de privacidad de datos del laboratorio farmacéutico, como pueden ser formulaciones, nombres de productos y/o datos del personal.

Quedan fuera de esta investigación las desviaciones analíticas de los laboratorios de control de calidad y desviaciones que se generen fuera de los sistemas de calidad para manufactura.

3. Eliminación

Serán eliminados los datos que sean determinados como inconsistentes con los requisitos de la investigación mediante la metodología de ACR. Estos datos serán identificados de manera específica, así como su posible afectación en los resultados dentro del análisis de datos.

d. Metodología de investigación

Pasos a seguir en el proceso de investigación:

1. Compilación de definiciones sobre desviaciones y metodologías empleadas para la solución e investigación de desviaciones.
2. Revisión de legislaciones relacionadas al manejo de desviaciones en la industria farmacéutica.
3. Análisis de datos generados en la implementación de la metodología de ACR en el laboratorio farmacéutico.
4. Identificación de áreas de oportunidad para implementaciones futuras.
5. Propuesta de plan de acción para el uso de la metodología de ACR.
6. Redacción de trabajo final

e. Variables

Las variables que afectan a los resultados son:

- Entrenamiento al personal que dará seguimiento a las desviaciones.
- Reporte por parte del personal de manufactura de eventos que puedan ser clasificados como desviaciones.
- Toma de decisión sobre la clasificación de desviaciones.
- Uso de procedimientos aprobados para el reporte, investigación y manejo de desviaciones.

f. Procedimiento

El procedimiento y proceso a emplear son:

- Procedimiento aprobado para reporte, investigación y manejo de desviaciones en el laboratorio farmacéutico.
- Proceso de entrenamiento de personal definido por el laboratorio farmacéutico.

g. Diagrama de bloques

Diagrama de bloques para la metodología de trabajo:

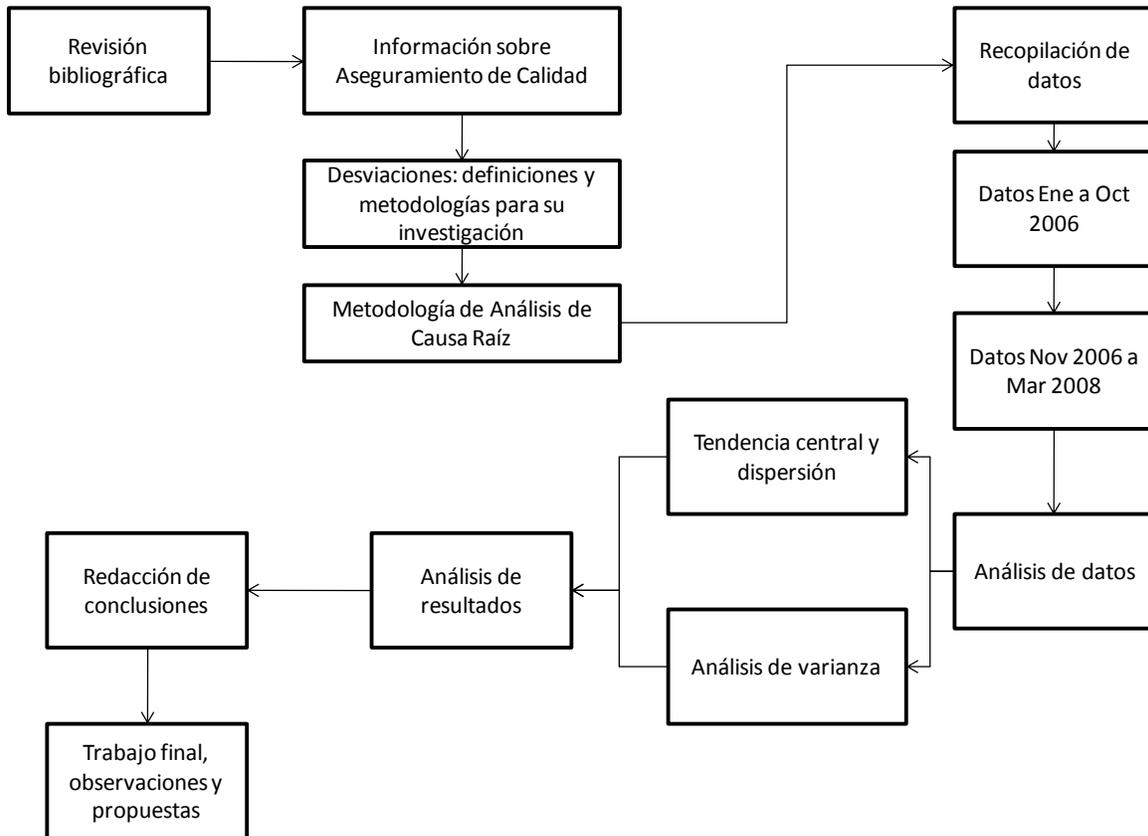


Figura 1. Diagrama de bloques para la metodología de trabajo.

h. Metodología

i. Ejemplo de investigación de desviaciones

A continuación se muestra un ejemplo real del uso de la metodología de ACR para la investigación de desviaciones en el laboratorio farmacéutico. Los datos sensibles o protegidos por las políticas de privacidad de datos han sido eliminados y se identifican con un asterisco entre paréntesis (*):

Desviación con número (*) para el sistema de empaque.

Notificación:

Fecha del evento: 11 de junio de 2007

Fecha de notificación: 12 de junio de 2007

Producto: (*) y lote(*)

Sistema impactado: Empaque y etiquetado

Descripción inicial:

Al finalizar el acondicionamiento del lote (*), el día 11 de junio, el encargado de línea revisó el color de tinta utilizado en la impresión del cliché (*) sobre el blister, ya que se imprimió todo el texto y las franjas del cliché en color negro. El día 12 de junio, al revisar junto con el mecánico del área la orden de empaque identificaron que el código que debe ser empleado corresponde a un color azul claro.

Acciones inmediatas:

Se detuvo la entrega del producto al almacén de producto terminado y se verificó la impresión sobre la muestra de aluminio anexa a la orden de empaque.

Debido a que los colores de la impresión sobre el blister forman parte del dibujo aprobado por las áreas de regulatorio y control de calidad de los países a los cuales se exporta el producto, el cambio en el color de la tinta impresa tiene un impacto potencial en la identidad y la calidad del producto.

Para eliminar el impacto potencial del defecto, se requiere realizar el reacondicionamiento del lote.

Con la información anterior, se asigna nivel 2 a la presente desviación.

Investigación de involucrados:

Investigación por parte del departamento de acondicionamiento:

El día 11 Junio 2007, el mecánico del primer turno realizó la preparación del equipo para el acondicionamiento del producto (*) lote (*). Las instrucciones en la orden de empaque para la preparación de la impresión de los clichés sobre el blister son:

- Prepare la máquina de acuerdo al cliché (*) en impresora 1 para la impresión del aluminio en color (*).
- Prepare la máquina de acuerdo al cliché (*) en impresora 2 para la impresión del aluminio en color (*).

El operador realizó el ajuste sin verificar el código de la tinta correspondiente para el producto (*). El lote anterior acondicionado en la línea fue un lote del mismo tipo de producto con diferente destino y diferente dosis el cual empleó el color negro en su impresión. El mecánico confió que se utilizaría el mismo color de tinta, solo verificó el color para la impresión del segundo (*), amarillo (*). El color de tinta (*) corresponde a un tono en azul el cual no fue verificado.

Actualmente se cuenta con una carpeta con los dibujos del diseño de impresión para la verificación de los clichés. La muestra de (*) además tiene los códigos de colores para la impresión del mismo. La carpeta no fue consultada, por el elaborador ni por los revisores de la impresión.

El procedimiento de acondicionamiento de manejo y cierre de la orden de empaque señala las actividades para la verificación del color de la impresión como sigue partiendo del paso número 4:

Paso 4: La persona que imprimió los datos en cada muestra deberá: firmar, anotar fecha y hora a cada uno de los materiales impresos preparados en los puntos anteriores.

Paso 5:

- Verifique que la impresión sea legible.
- Verifique que la impresión del cliché corresponda a la impresión del plano autorizado por Diseño de materiales:
- Tipo de color
- Intensidad de colores

Paso 6: Engrape o adhiera (en el caso de etiquetas) las muestras a la orden de empaque.

Paso 7: Solicite la verificación de cada uno de los materiales impresos a tres personas. Las personas verificadoras deberán ser ajenas al proceso de impresión y deben verificar lo siguiente:

- Código del producto
- Nombre del producto, excepto en los códigos de barras para corrugado.
- Potencia (Por ejemplo: 60mg, 5mg, 100UI/mL, etc.).
- Presentación.
- Código del material de empaque-
- No. de lote de acondicionado.
- Fecha de caducidad y elaboración (si aplica) del lote de acondicionado.-
- Código del cliché.

Verifique que la impresión del cliché corresponda a la impresión del plano autorizado por Diseño de materiales:

- Tipo de color
- Intensidad de colores

“NO inicie el proceso si no se tienen estas verificaciones”

Paso 8: Anexe las muestras a la orden de empaque y verifique que todos los materiales correspondan a los que se indican en la orden de empaque.

Nota: El área de blisters deberá anexar una muestra de la impresión de aluminio.

La tinta para impresión de clichés es un consumible solicitado directamente al proveedor, por medio de una orden de compra. Las tintas vienen identificadas por el proveedor con el código del color.

En el área, se tiene un listado dentro de la gaveta de las tintas y a cada número le corresponde un código de color.

El cambio de tintas lo realiza el encargado de línea o el mecánico. Se lava el tintero perfectamente y se coloca el color de acuerdo al código que pide la orden de empaque. Una vez impreso se envía una muestra para la verificación.

El procedimiento menciona lo siguiente:

Ajuste de cliché y tinta:

Paso 1: Retire el rodillo de aluminio de la impresora 1 y 2 jalándolo hacia usted horizontalmente.

Paso 2: Coloque el cliché alrededor del rodillo.

Paso 3: Retire la unidad de entintado jalándola horizontalmente hacia usted.

Paso 4: Verifique que el rodillo entintador gira libremente.

Paso 5. Llene hasta la mitad de la capacidad de la unidad de entintado con la tinta indicada en la orden de empaque, aproximadamente 17 mm dejando un espacio aproximadamente de 20mm de la superficie de la tinta a la parte superior de la unidad de entintado.

El producto acondicionado anteriormente al involucrado en la desviación fue el (*), lote (*). Las tintas utilizadas para este lote fueron: amarillo (*) y negro. La tinta color amarillo también es requerida para el producto involucrado en esta desviación.

Investigación por parte del área de aseguramiento de calidad en proceso

En entrevista con uno de los mecánicos de las líneas de acondicionamiento, se revisó el proceso de cambio de tintas a las impresoras (*) de las líneas de emblistado.

Las tintas para la impresión de los clichés tienen una consistencia líquida y están contenidas en un recipiente cilíndrico; los datos de proveedor (incluido el número de identificación) se encuentran a lo largo del cuerpo. Este contenedor es resguardado dentro de otro cilindro (empaquete secundario) y de esta manera se almacenan en el cuarto de herramental que se localiza dentro del área de acondicionamiento, por lo que el acceso al mismo se encuentra restringido.

Los mecánicos del área son los responsables de hacer el cambio de las tintas a las impresoras de las líneas blister, esto porque los contenedores de tinta de las impresoras (*) deben ser desarmados y rearmados cada vez que se realiza un cambio. Los mecánicos se basan en el programa de acondicionamiento para verificar las tintas que se van a utilizar en el siguiente lote a procesar.

En cada cambio, los mecánicos identifican con marcador los contenedores de la tinta con la clave del color que contienen, esta práctica se realiza para identificar el color y tono ya que muchas veces se requiere recuperar el sobrante tinta una vez que se termina su uso en la línea. La identificación sobre los contenedores queda en el interior de las impresoras (*) y sólo se visualiza si se retiran los contenedores del resto del equipo, durante el proceso de acondicionamiento las puertas de las impresoras (*) se mantienen cerradas.

Las máquinas blisteadoras tienen dos impresoras (*). El mecánico del área comenta que para iniciar la operación de las máquinas, es importante que el equipo detecte que ambos contenedores tienen tinta, ya que de otra forma no pueden arrancar. Cuando se hace el cambio de tintas para impresiones que requiere un sólo color, en el segundo contenedor normalmente se deja la tinta del lote previo de acondicionamiento para que el equipo detecte presencia de tinta y pueda trabajar.

Se revisó el procedimiento número 03, vigente del área de acondicionamiento de despeje de línea. En la lista de verificación, en la sección de 'Impresoras del equipo' se tienen especificados los siguientes puntos:

- Revisar parte interna de la máquina
- Sobre y debajo de la máquina
- Ausencia de dispositivos de impresión

No se incluye que se deba revisar la clave de identificación de las tintas utilizadas durante el proceso de acondicionamiento.

Se revisó la orden de empaque y el formato de la misma en la sección de 'llenado' incluye las instrucciones a seguir para la preparación del equipo (máquina blisteadora). Las instrucciones para la preparación de las tintas indican lo siguiente:

- Prepare la máquina de acuerdo al cliché (*) en impresora 1 para la impresión del aluminio en color (*).
- Prepare la máquina de acuerdo al cliché (*) en impresora 2 para la impresión del aluminio en color (*).

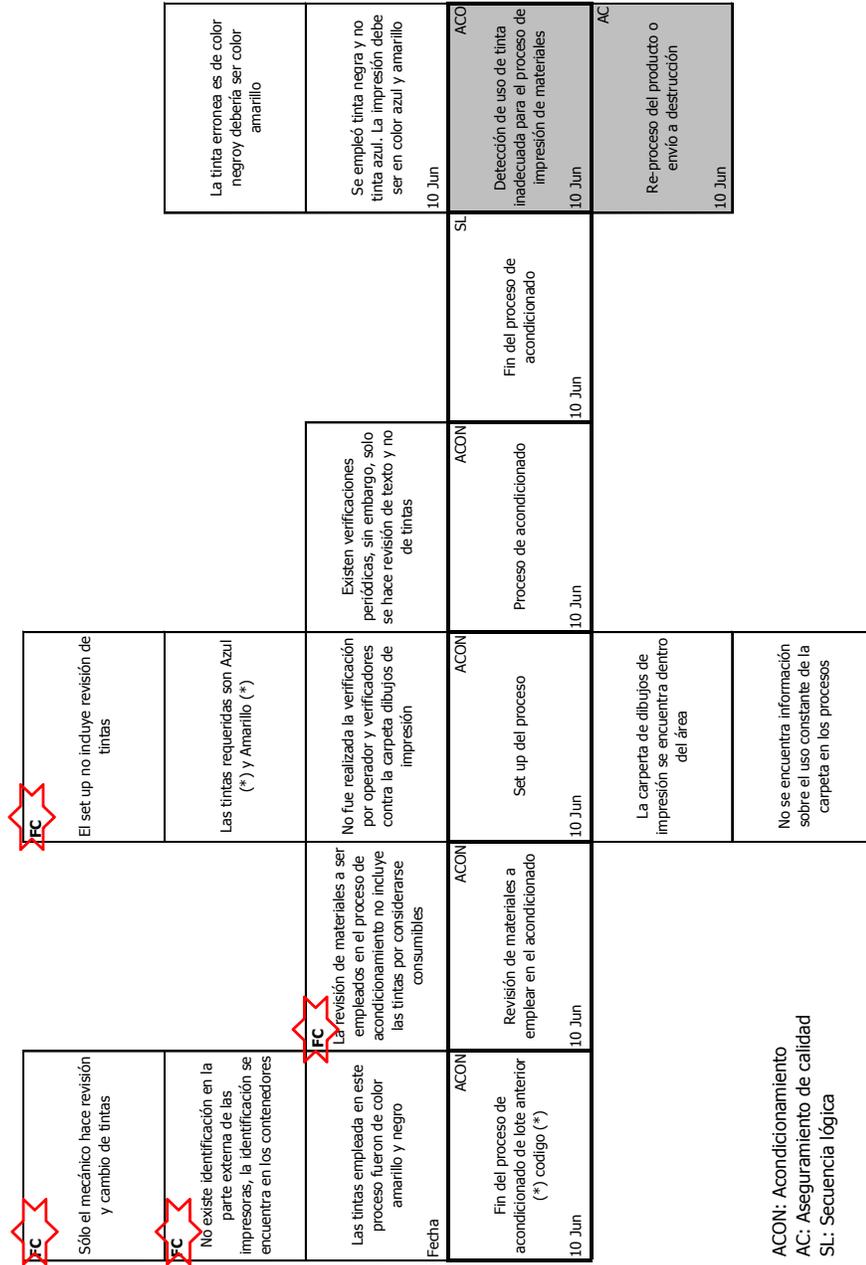
Ambas actividades se firman de realizado.

Posteriormente, la orden de empaque indica la impresión de las muestras de aluminio con los datos específicos de la orden y solicita la revisión y aprobación por tres personas verificando la identificación, fechas de elaboración/caducidad y número de lote. Esta actividad se firma de realizado. El formato actual de la orden de empaque no incluye un espacio para documentar la verificación de las tintas.

Debido a que los colores de la impresión sobre el blister forman parte del dibujo aprobado por las áreas de regulatorio y aseguramiento de calidad de los países a los cuales se exporta el producto, el cambio en el color de la tinta impresa tiene un impacto potencial en la identidad y la calidad del producto. El defecto se considera mayor según el estándar global de desviaciones. Para corregir el defecto en el producto, se requiere el reacondicionamiento del mismo.

Por estrategia de negocio, las áreas de planeación y producción decidirán si el producto se reacondiciona o se rechaza y envía a destrucción.

Figura 2. Diagrama de causa raíz: caso real.



Factores causales:

Los factores causales identificados para esta desviación son:

- a. No existe identificación en la parte externa de las etiquetadoras, la identificación se encuentra en los contenedores y sólo el mecánico hace revisión y cambio de tintas.
- b. La revisión de materiales a ser empleados en el proceso de acondicionamiento no incluye las tintas por considerarse consumibles.
- c. No fue realizada la verificación por operador y verificadores contra la carpeta dibujos de impresión ya que la preparación no incluye revisión de tintas.
- d. Existen verificaciones periódicas durante el proceso de acondicionamiento, sin embargo, solo se hace revisión de texto y no de tintas.

Causa raíz identificada:

La causa raíz identificada, con base al mapa de causa raíz (Anexo B):

Los procedimientos involucrados en los procesos de acondicionamiento son erróneos o se encuentran incompletos. Personal (9) / Procedimientos (111)/ Erróneo o incompleto (130)/ Situación incompleta o no considerada (136)

Acciones preventivas y correctivas:

Con base a lo anterior, la acción correctiva para evitar un nuevo incidente es:

Revisar y modificar los procedimientos 03, 05 y 19 del área de acondicionamiento para implementar la identificación de tintas en la parte externa en impresoras con ayuda visual (Código de tinta y breve instrucción)

I. RESULTADOS

i. Desviaciones por nivel asignado

Datos de desviaciones en el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2007 en el laboratorio farmacéutico.

Tabla 1. Frecuencia mensual de desviaciones.

	N1	N2	N3	Total
Ene 06	11	17	0	28
Feb 06	15	16	0	31
Mar 06	18	16	1	35
Abr 06	12	19	1	32
May06	9	21	4	34
Jun 06	16	25	3	44
Jul 06	20	21	3	44
Ago 06	14	26	3	43
Sep 06	12	33	6	51
Oct 06	13	34	3	50
Nov 06	30	22	6	58
Dic 06	25	7	0	32
Ene 07	23	19	0	42
Feb 07	28	19	2	49
Mar 07	27	28	2	57
Abr 07	28	14	1	43
May 07	40	6	0	46
Jun 07	28	10	1	39
Jul 07	36	15	3	54
Ago 07	24	16	3	43
Sep 07	21	14	0	35
Oct 07	25	19	1	45
Nov 07	16	16	0	32
Dic 07	15	7	1	23

← Inicio de
metodología
de ACR

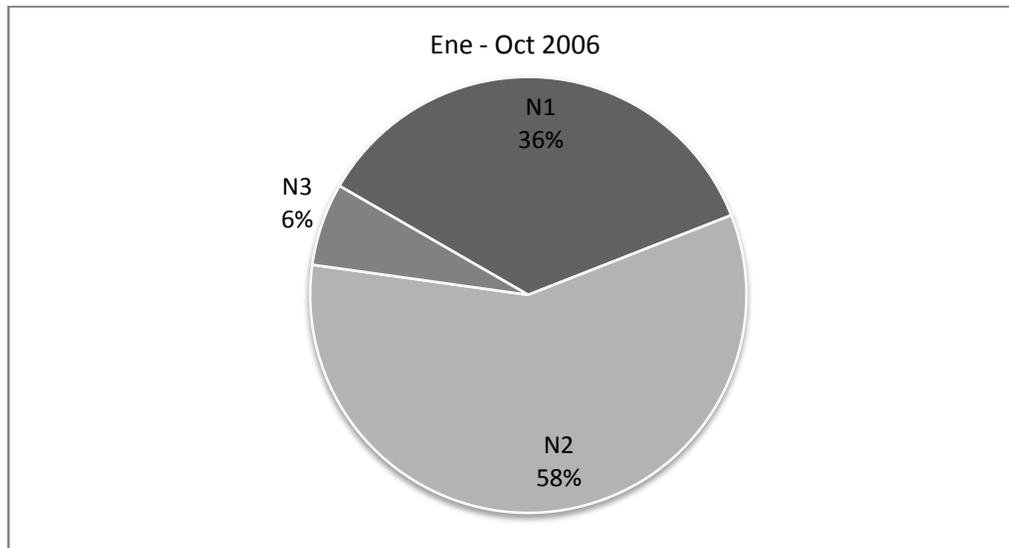
Datos generados en el laboratorio farmacéutico. El uso de la metodología de ACR inició en noviembre de 2006. N1, N2 y N3 son los niveles asignados a las desviaciones.

Número de desviaciones registradas en los periodos:

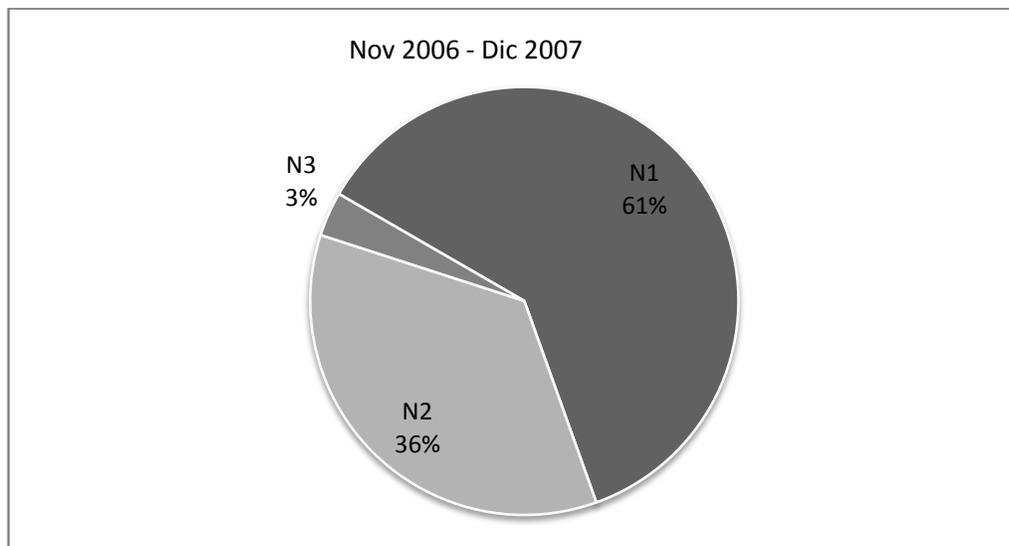
Tabla 2. Número de desviaciones por nivel asignado.

Periodo	N1	N2	N3	TOTAL
Ene - Oct 2006	140	228	24	392
Nov 2006 - Dic 2007	366	212	20	598

Registros del laboratorio farmacéutico en los periodos de enero a octubre de 2006 y noviembre de 2006 a diciembre de 2007.

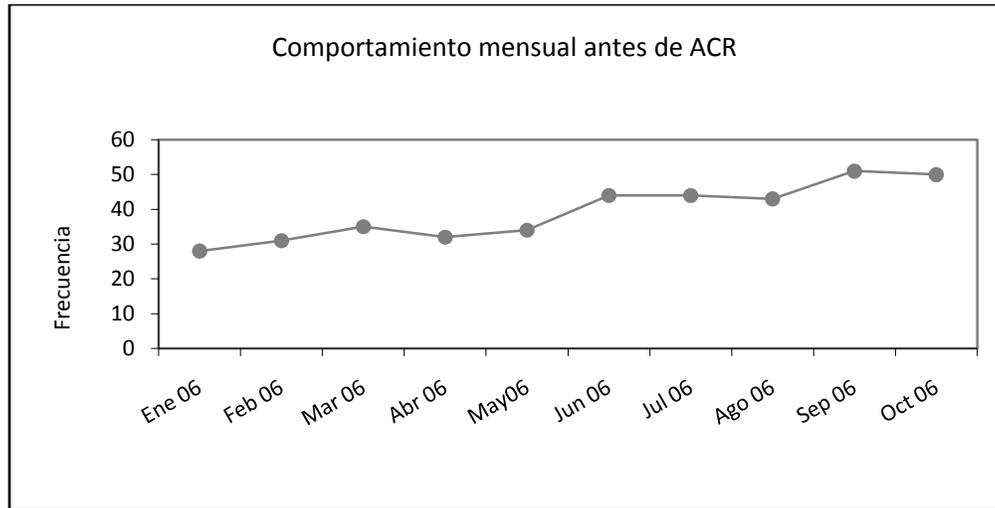


Gráfica 1. Porcentajes de desviaciones: Enero de 2006 a Octubre de 2006.

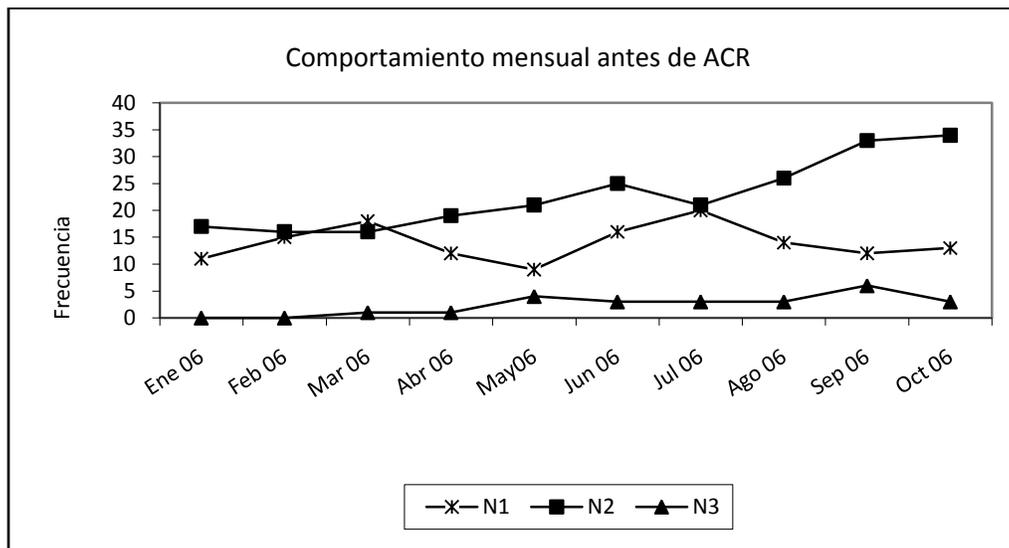


Gráfica 2. Porcentaje de desviaciones: Noviembre de 2006 a Diciembre de 2007.

Representación gráfica de los datos obtenidos de desviaciones en el periodo de enero de 2006 a octubre de 2006 en el laboratorio farmacéutico:

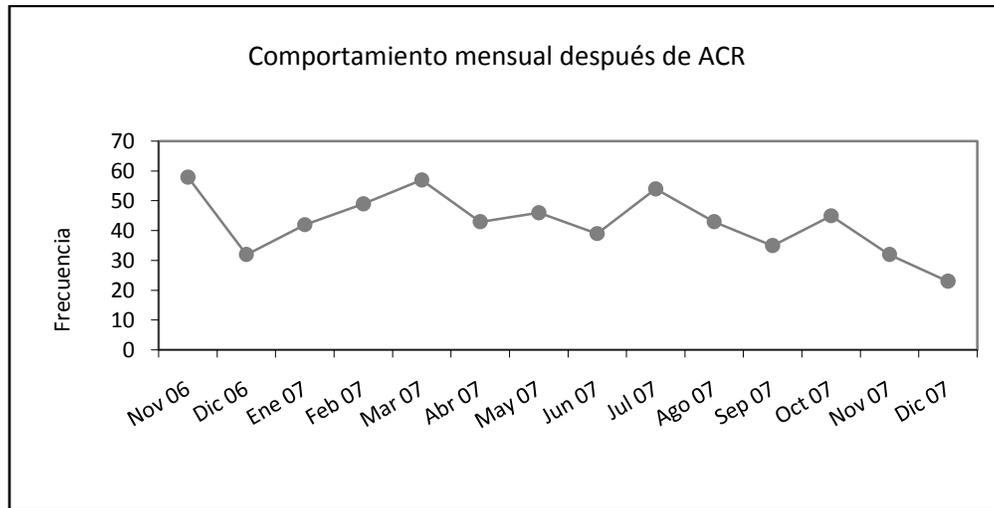


Gráfica 3. Incremento en el número total de desviaciones en el año 2006.
Desviaciones totales por mes de Enero 2006 a Octubre 2006.

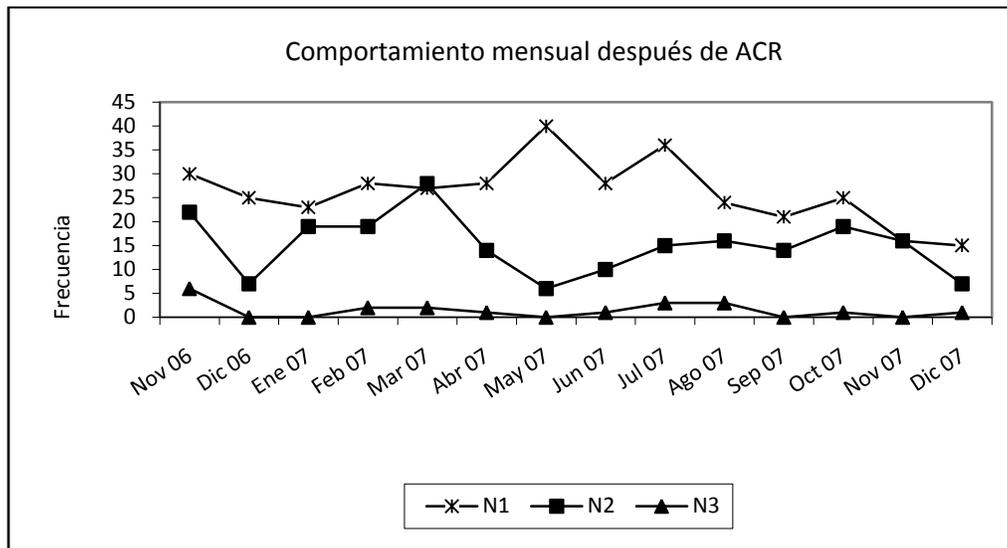


Gráfica 4. Desviaciones por nivel asignado: Enero 2006 a Octubre 2006.
N1, N2 y N3 representan el nivel asignado a las desviaciones.

Representación gráfica de los datos obtenidos de desviaciones en el periodo de octubre de 2006 a diciembre de 2007 en el laboratorio farmacéutico:



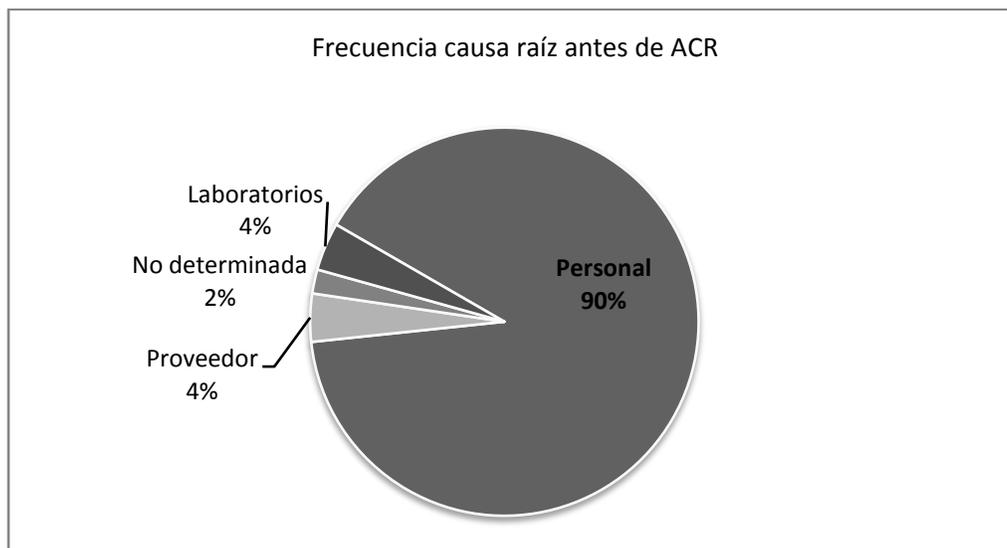
Gráfica 5. Desviaciones totales por mes de Noviembre 2006 a Diciembre de 2008



Gráfica 6. Desviaciones por nivel asignado: Noviembre 2006 a Diciembre de 2008. N1, N2 y N3 representan el nivel asignado a las desviaciones.

ii. Frecuencia de causa raíz detectadas**Antes de la aplicación de la metodología de ACR.**

La causa más frecuente detectada antes de la implementación de la metodología de ACR en el laboratorio farmacéutico fue que el personal era responsable directo de la desviación en un 90 %, el 10 % restante de las causas fue conformado por problemas con los proveedores, causas no determinadas o errores en laboratorios.



Gráfica 7. Frecuencia de causas detectadas antes de la aplicación de la metodología de ACR.

Para este 90 % de las desviaciones fueron generadas acciones relacionadas con el personal involucrado en los procesos de producción. Estas acciones correctivas fueron dirigidas a entrenamiento en el procedimiento involucrado en la desviación, sanciones al personal y modificación de procedimientos involucrados en las desviaciones.

No se contaba con una estratificación de causas detectadas por lo que el análisis de tendencias de desviaciones solo arroja datos relacionados al comportamiento del personal en los procesos de manufactura.

Después de la aplicación de la metodología de ACR.

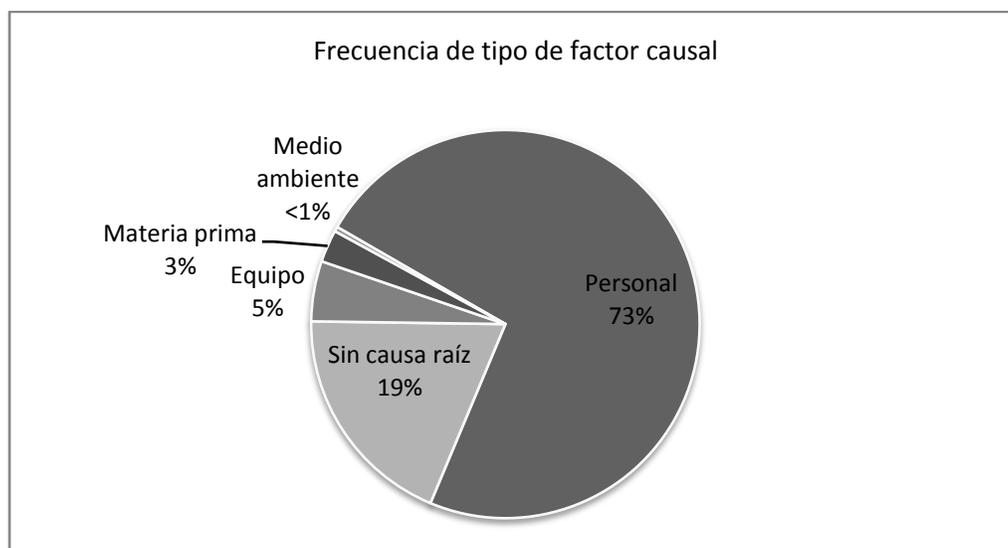
La metodología de ACR cuenta con causas raíz predeterminadas (Mapa de causa raíz) por lo que se puede analizar de manera estratificada los resultados de las investigaciones de desviaciones. A continuación se muestran los resultados obtenidos por cada división del mapa de causa raíz: tipo de factor causal, categoría de causa raíz, causa raíz cercana y causa raíz.

Frecuencia de “tipo de factor causal”:

Tabla 3. Frecuencia de “tipo de factor causal”.

Tipo de factor causal	Frecuencia
Personal	189
Sin causa raíz	49
Equipo	13
Materia prima	7
Medio ambiente	1

El rubro de sin causa raíz identifica todas aquellas desviaciones en las que no se logró detectar causa raíz.



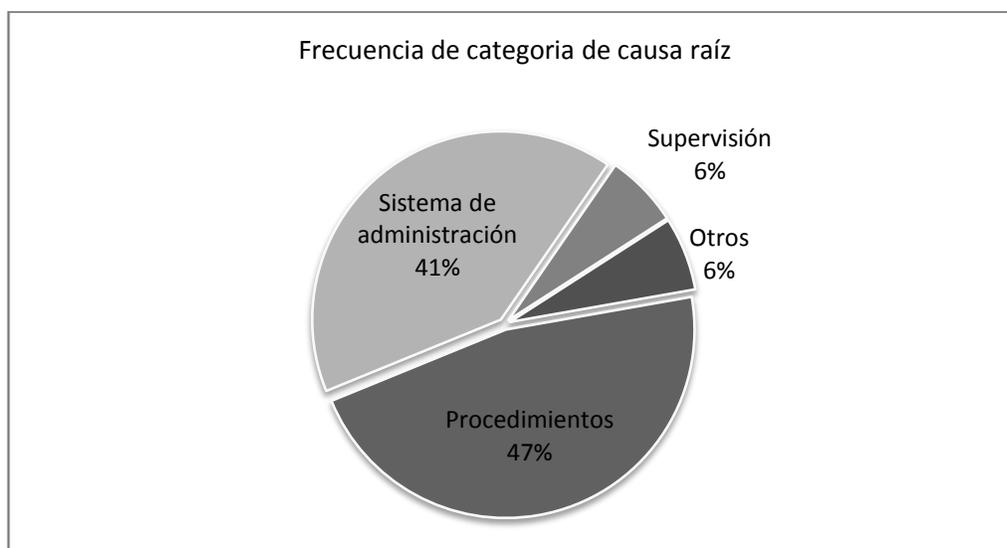
Gráfica 8. Frecuencia de “tipo de factor causal”

Frecuencia de “categoría de causa raíz”:

Tabla 4. Frecuencia de “categoría de causa raíz”.

Categoría de causa raíz	Frecuencia
Procedimientos	96
Sistema de administración	84
Supervisión	13
Implementación de equipo	4
Entrenamiento	3
Factores humanos	2
Comunicación	1
Desempeño personal	1
Diseño de equipo	1
Diseño de proceso	1

La sección sombreada corresponde a la sección de “otros” en la gráfica 7



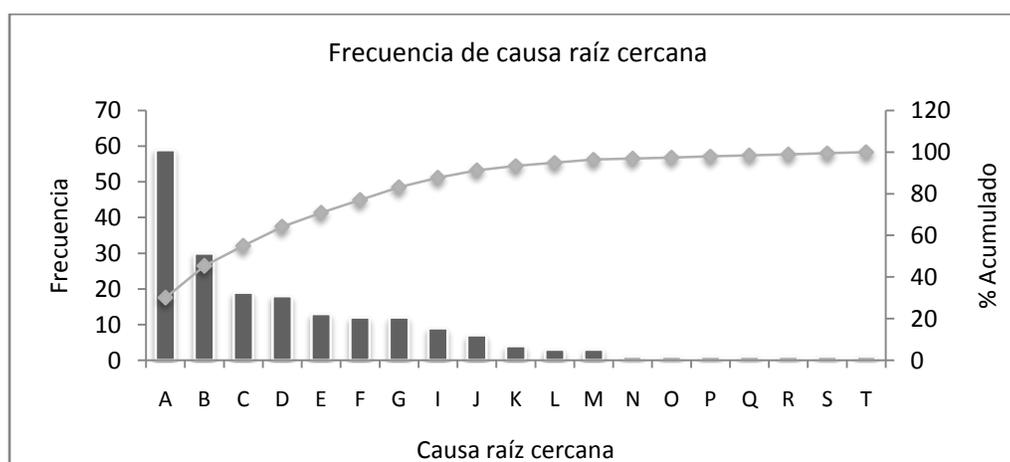
Gráfica 9. Frecuencia de “categoría de causa raíz”.
La tabla 3 muestra el detalle de la sección “otros”.

Frecuencia de “causa raíz cercana”:

Tabla 5. Frecuencia de causa raíz cercana.

Causa raíz cercana	Id	Frecuencia	% Acumulado
PNO erróneo o incompleto	A	59	30.1
Revisión del riesgo	B	30	45.4
Políticas o controles no empleados	C	19	55.1
PNO no usados	D	18	64.3
PNO confuso	E	13	70.9
Identificación o control del problema	F	12	77.0
Falta de política o control	G	12	83.2
Preparación de supervisión	I	9	87.8
Control de insumos	J	7	91.3
Control de producto o material	K	4	93.4
Mantenimiento predictivo	L	3	94.9
Diseño de área de trabajo	M	3	96.4
Diseño de entradas	N	1	96.9
Programa de diseño de equipo	O	1	97.4
Frecuencia de mantenimiento preventivo	P	1	98.0
Interface con clientes	Q	1	98.5
Supervisión durante trabajos	R	1	99.0
Falta de comunicación o no en tiempo	S	1	99.5
Problemas personales o de medicación	T	1	100.0
TOTAL		196	

La columna “Id” está relacionada con la identificación de la gráfica 8. PNO = Procedimiento normalizado de operación.



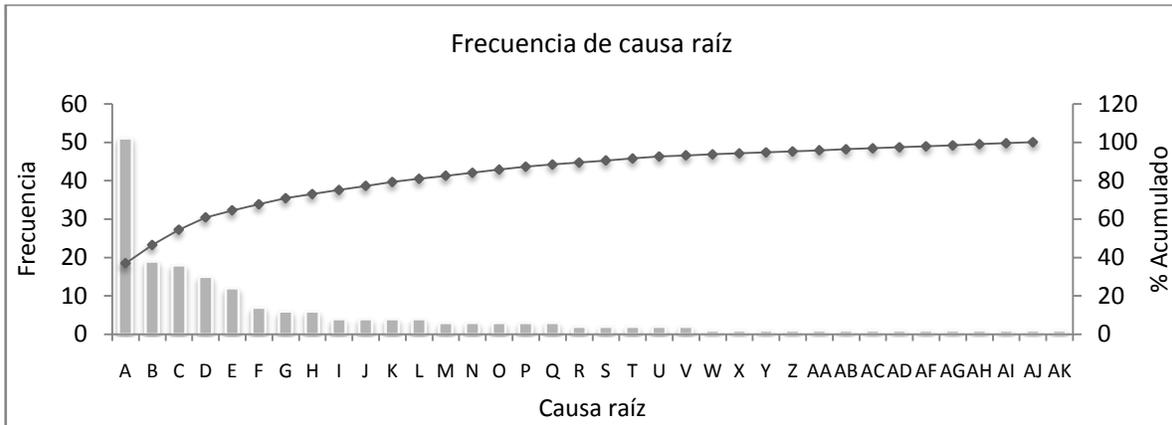
Gráfica 10. Frecuencia de “causa raíz cercana”.

La tabla 6 muestra el detalle de la descripción de causa raíz cercana (A-T)

Frecuencia de “causa raíz”:

Tabla 6. Frecuencia de “causa raíz”.

Causa raíz	Id	Frecuencia	% Acumulado
Situación no considerada o incompleta en PNO	A	51	27
Necesita mejorar ejecución de política	B	19	37
Criterios de aceptación de riesgo	C	18	47
No existe PNO para la tarea	D	15	55
Inconsistencia de requerimientos en PNO's	E	12	61
Instrucciones a trabajadores	F	7	65
Análisis del problema	G	6	68
Sin entrenamiento	H	6	71
Planeación y seguimiento de actividades	I	4	73
Sin análisis de riesgo	J	4	75
Revisión del procedimiento NM	K	4	77
Requerimiento ambiguo o confuso	L	4	79
Recomendaciones aún no implementadas	M	3	81
Acciones correctivas NM	N	3	83
Manejo de material o producto NM	O	3	84
Formato de PNO confuso	P	3	86
Nivel de detalle NM	Q	3	87
Monitoreo de mantenimiento preventivo	R	2	88
Control de cambios de especificaciones de compra	S	2	89
Requerimiento de aceptación de materiales NM	T	2	90
No existe espacio para hacer verificación	U	2	92
Localización de controles	V	2	93
Tipo de mantenimiento asignado incorrecto	W	1	93
Implementación de mejora NM	X	1	94
No existe políticas o controles	Y	1	94
Políticas o controles no suficientemente estrictas	Z	1	95
Reporte de problemas NM	AA	1	95
Auditorias NM	AB	1	96
Acciones correctivas aun no implementadas	AC	1	96
Almacenamiento de materiales NM	AD	1	97
Verificación de diseño	AF	1	97
Dificultad para uso de PNO	AG	1	98
Datos incompletos o erróneos	AH	1	98
Supervisión en áreas	AI	1	99
Grupo de trabajo NM	AJ	1	99
Comunicación entre grupos y líderes	AK	1	100
TOTAL		189	



Gráfica 11. Frecuencia de "causa raíz".

La tabla 7 muestra el detalle de la descripción de causa raíz (A-AK). La columna "Id" está relacionada con la identificación de la gráfica 9. La sección sombreada (A-Q) forma la gráfica 11.

I. ANÁLISIS DE RESULTADOS

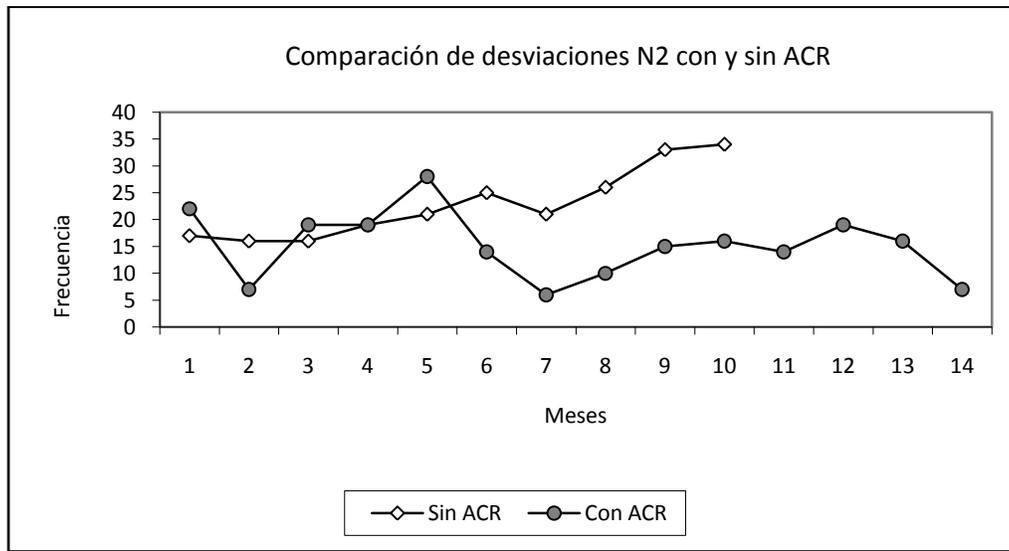
Con base al número de desviaciones documentadas en los periodos de enero a octubre de 2006 y de noviembre de 2006 a diciembre de 2007, se aprecia un incremento en el número de desviaciones promedio al emplear la metodología de RCA pasando de 39 a 43 por mes respectivamente. El incremento es en las desviaciones clasificadas como nivel 1 pasando de 14 a 26 por mes, mientras que las desviaciones clasificadas como nivel 2 y nivel 3 disminuyen en 8 y una por mes respectivamente.

Esta disminución de las desviaciones nivel 2 y nivel 3, que son aquellas en las que se requiere investigar para determinar el impacto a los valores de la calidad de los productos, es entre otros, resultado de la eliminación de causas raíz de las desviaciones.

La proporción de desviaciones nivel 1 pasan de un 31 % a un 61 % en el periodo en donde se emplea la metodología de ACR. Es también influenciada por un control mucho más estricto en la clasificación de desviaciones por parte del grupo de trabajo. Como objetivo del laboratorio farmacéutico se encuentra lograr proporciones de 75 % de desviaciones nivel 1, 20 % nivel 2 y 5 % nivel 3, para buscar que la mayoría de las operaciones de manufactura estén bajo control y existan solo algunos eventos que deban ser analizados para su mejora. La proporción final obtenida es de 61% nivel 1, 36% nivel 2 y 3 % nivel 3. Si bien no es la proporción deseada la que se obtiene, se logra modificar la proporción con respecto al periodo de enero a octubre de 2006.

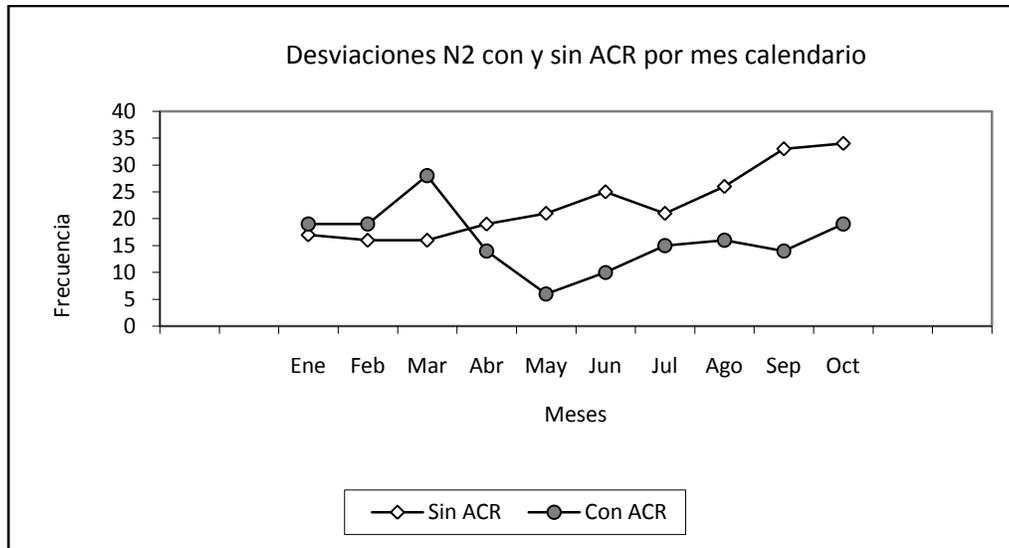
La disminución de desviaciones clasificadas como nivel 2 se observa conforme avanza el uso de la metodología de ACR según se aprecia en la gráfica 10 en donde se observa un incremento en el número total de desviaciones antes de la implementación del uso de la metodología de ACR terminando en el mes de octubre de 2006 en un valor de 50 desviaciones en dicho mes. El mes de noviembre, al inicio del uso de la metodología de ACR, el número registrado incrementa a 58, valor muy similar a los que se obtienen en los meses de marzo y julio de 2007 con 57 y 54 desviaciones respectivamente. Estos incrementos que se aprecian en los meses de noviembre 2006, y marzo y julio de 2007

obedecen, el primero, a la tendencia que se observó durante el año 2006, mientras que el segundo y tercer incremento a modificaciones masivas de documentos empleados en las operaciones de manufactura como lo son los boletos de manufactura o las órdenes de empaque, los cuales presentaron diversos errores similares que fueron contabilizados como desviaciones independientes.



Gráfica 1. Comparación de desviaciones nivel 2 con y sin uso de la metodología de ACR. En el eje de las "x" se muestra el número de meses en los que se realiza la medición de frecuencia.

Para analizar los datos evitando el posible sesgo por influencia estacional, los datos de número de desviaciones nivel 2 por mes son analizados en la gráfica 12 en donde se puede apreciar que existe una tendencia estacional, en donde se puede declarar de manera lógica que el número de desviaciones se incrementa a mayor número de operaciones de manufactura.



Gráfica 2. Desviaciones con y sin uso de la metodología de ACR por mes calendario. Solo se muestran los datos por meses en los que se cuenta con la información necesaria para evaluar si existe algún fenómeno estacional.

Las desviaciones nivel 2 presentan un comportamiento similar en ambos periodos, no así en la frecuencia una vez implementada la metodología de ACR.

La disminución en los meses posteriores a marzo de 2007, está relacionada con acciones de control sobre el proceso de investigación, ampliación del grupo de personas con conocimiento sobre el manejo de la técnica, la eliminación de factores que incluían en desviaciones localizadas en procesos de manufactura previamente investigadas mediante ACR.

Al revisar los datos de las conclusiones de desviaciones previas al uso de la metodología de ACR, se puede advertir una falta de detalle sobre las causas verdaderas que originaron los eventos y no permite una evaluación amplia de las desviaciones, por lo que las causas no eran eliminadas de manera adecuada u oportuna dando lugar a la reincidencia de eventos. La causa raíz detectada con mayor frecuencia antes de la implementación de ACR refiere que el personal involucrado fue responsable directo de la desviación, de manera que las acciones correctivas estuvieron enfocadas a la repetición de entrenamiento del personal en el o los procedimientos correspondiente a la desviación, definir sanciones

administrativas e incluso evaluar su desempeño laboral. Otras acciones fueron las modificaciones a procedimientos estándares de operación que no eliminaban la causa raíz sino que permitían operaciones en estándares más relajados para su operación sin ser consideradas como desviaciones y, adicionalmente, lo anterior generó que el personal fuese renuente a la notificación de las desviaciones y continuar con la recurrencia de los eventos.

El uso de la metodología de ACR proporciona un análisis de causas raíz muy definido, que en algunos casos podría presentar desventajas, sin embargo, al mantener una base de causas definidas proporciona un análisis estructurado y reproducible.

El análisis de las causas raíces detectadas en la investigación de desviaciones es dividida en los cuatro niveles del mapa de causa raíz: tipo de factor causar, categoría de causa raíz, causa raíz cercana y causa raíz.

Para el tipo de factor causal, la gran mayoría de las desviaciones están relacionadas a problemas que enfrentó el personal de manufactura en sus operaciones. El 73 % de las desviaciones están relacionadas con problemas del personal, en el 19 % de las desviaciones no se logró establecer factores causales o bien se determinó no realizar el análisis de causa raíz para esos eventos, el 5 % fue relacionado con el equipo empleado, 3% con insumos adquiridos para la manufactura o acondicionamiento de los productos y menos del 1% estuvo relacionado con problemas con el medio ambiente.

Eliminando el 19 % de las desviaciones sin causa raíz, podemos considerar que el 73 % de las desviaciones relacionadas con personal, en realidad corresponde al 90 % de las detectadas. Esto en principio puede ser un resultado similar al obtenido antes de la implementación de la metodología de ACR. Debido a que la metodología de ACR, no se considera a las personas como una causa raíz y es aquí en donde cobra mayor relevancia el uso de esta metodología.

Las categorías en las que se divide la causa raíz detectada indican el por qué el personal se involucró en la desviación o evento; con esto, las acciones correctivas aplicadas antes del uso de la metodología de ACR como fueron entrenamiento repetitivo o sanciones al personal ya no son útiles.

En la categoría de causa raíz encontramos que los puntos principales detectados como fuentes de los eventos en el laboratorio farmacéutico están relacionados con instrucciones escritas aprobadas como pueden ser políticas, procedimientos normalizados de operación, instrucciones de manufactura o de acondicionamiento de productos. El 47 % estuvo relacionado con procedimientos de operación y el 41% relacionado con los sistemas de administración en donde se involucran políticas del negocio, controles de cambio y los análisis de riesgo.

Este 47 % de factores relacionados con procedimientos a su vez contribuye, en frecuencia, con 90 de los 196 factores detectados como causa raíz cercana. Los tres puntos a considerar son procedimientos no usados, confusos y erróneos o incompletos. A su vez los sistemas de administración que más contribuyen en la causa raíz cercana son revisión del riesgo, políticas o controles no empleados, identificación o control del problema, ausencia de la política o control, control de insumos y control de producto o material, en conjunto contribuyen con 84 de los 196 factores detectados.

En la división de causa raíz, el 80 % de las causas raíces detectadas es conformado para procedimientos por: situación no considerada o incompleta en PNO, no existe PNO para la tarea, Inconsistencia de requerimientos en PNO's, la revisión del procedimiento necesita mejora, requerimiento ambiguo o confuso. En la parte de sistemas de administración: necesita mejorar ejecución de la política, criterios de aceptación de riesgo necesitan mejora, análisis del problema, planeación y seguimiento de actividades, ausencia de análisis de riesgo, y recomendaciones aún no implementadas. En la sección de supervisión: instrucciones a trabajadores. Finalmente en la sección de entrenamiento, el no contar con entrenamiento fue la causa más importante.

Con base a lo anterior podemos afirmar que en el laboratorio farmacéutico, la gran mayoría de las desviaciones estuvieron relacionadas con actividades en donde intervino la mano de obra o toma de decisión por parte del personal. Estas actividades principalmente relacionadas con instrucciones escritas como pueden ser procedimientos de operación, políticas o controles necesarios, análisis de riesgo y control de los insumos o productos.

Las acciones correctivas y/o preventivas que se tomaron en su mayoría fueron dirigidas a la revisión y corrección de las instrucciones escritas que debe seguir el personal involucrado en las actividades de manufactura.

Acciones a largo plazo deberán ser analizadas para obtener un mayor beneficio como se indica en el diagrama de C4I (figura 2). Ya que es una constante la detección de causas y factores relacionados con las instrucciones escritas, una acción general debe ser el análisis mediante la metodología de seis sigma²¹ para analizar de manera general la corrección de instrucciones escritas, incluso, el cambio de políticas generales para la elaboración de instrucciones escritas a seguir en los procesos de manufactura.

I. CONCLUSIONES

La metodología de ACR fue implementada con éxito para la investigación de desviaciones en el laboratorio farmacéutico con lo que se obtuvo la disminución en la incidencia de desviaciones nivel 2 y nivel 3 mediante uno, la ejecución de acciones correctivas y preventivas, resultado de la detección de la causa raíz verdadera en las diferentes desviaciones y dos, mediante el control en las operaciones rutinarias. Adicionalmente, fue requerida la formación de un grupo de trabajo para el manejo de la metodología, así como su entrenamiento correspondiente en la metodología y controles establecidos.

Uno de los principales puntos a considerar en la aplicación de la metodología de causa raíz es que, la eliminación de los factores causales y causa raíz están ligados a los recursos disponibles por lo que, la planeación de la asignación y uso de recursos humanos y económicos deberá considerar escenarios para la ejecución de las acciones correctivas lo que involucra a la gerencia.

Un aspecto a considerar, detectado en el uso de la metodología, es que, si no se cuenta con un grupo adecuado a la carga de trabajo para el manejo de la metodología, el tiempo de ciclo para el cierre de desviaciones se puede ver incrementado. Lo anterior repercute en el cumplimiento de los compromisos comerciales así como con las métricas vinculadas al tiempo de ciclo para desviaciones.

Dado que la metodología de ACR no considera al factor humano como una causa raíz, el personal se ve alentado a notificar eventos que sean posibles desviaciones y se incrementa su participación activa en la investigación de desviaciones. Adicionalmente, dado que no se requiere de una mejora en habilidades específicas del personal, las mejoras son relacionadas principalmente a los procesos de manera directa, por lo que, la rotación de personal es independiente a la mejora de los procesos.

La evaluación de tendencias de desviaciones puede ser considerada como fuente de proyectos de mejora a nivel general, el laboratorio farmacéutico emplea la metodología de seis sigma²¹ para este tipo de proyectos y, para este caso por ejemplo, un proyecto de mejora en el laboratorio farmacéutico puede estar relacionado a la evaluación y mejora de las instrucciones escritas para el desarrollo de actividades.

Considerando que estas instrucciones escritas forman parte del entrenamiento mínimo necesario antes de iniciar actividades en las áreas de proceso como lo marcan las buenas prácticas de manufactura y, así mismo, dictan las actividades rutinarias, las mejoras en las instrucciones escritas puede dar como resultado la eliminación de desviaciones, disminuir el tiempo de ciclo de los productos o bien el cumplir en tiempo los compromisos comerciales solicitados a las áreas de planeación. Estas instrucciones escritas pueden ser de diferentes fuentes como son los procedimientos de operación y mantenimiento, instrucciones en los procesos de manufactura o acondicionamiento o las políticas de la empresa, el manejo de controles de cambio y el análisis de riesgo.²²

La implementación de la metodología de ACR debe estar planeada con base al número de desviaciones promedio registradas en los históricos de la empresa, la capacidad de asignación de recursos humanos para el seguimiento de las investigaciones, el número máximo de eventos asignados al grupo de investigación así como a la definición de actividades adicionales. Antes de la implementación del uso de la metodología, el grupo de seguimiento debe contar con el entrenamiento y calificación necesarios para poder cumplir con los objetivos.

Finalmente, la metodología de ACR puede ser empleada como una herramienta para la mejora en la investigación de las desviaciones en cualquier tipo de empresa. Adicionalmente, se deben considerar otras herramientas para lograr objetivos del control de la calidad²³ como pueden ser el mantenimiento de la calidad de los productos, prevención de fallas, mantenimiento del estado validado, mejora continua de los procesos y sistemas, cumplimiento regulatorio nacional e internacional y la mejora de la competitividad.

I. BIBLIOGRAFÍA

1. Brassard, Michael. Manual de herramientas básicas para el análisis de datos. 2ª ed. España. Goal/QPC Methuen. 1990. Pág. 30-45.
2. Montgomery Douglas. Control estadístico de la calidad. 3ª edición. México. 2004. Pág. 2-36.
3. Norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998). México. Diario oficial de la federación. 2008.
4. Secretaría de Salud. <http://portal.salud.gob.mx> 05 Sep 2008.
5. CFR 21 Code of federal regulations, Title 21. EEUU. FDA. 2008.
6. Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients. ICH Q 7. EEUU. FDA. Federal register. 2001. Vol 66, Número 186. Pág. 49028.
7. US Food and drug administration
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm> 05 Sep 2008
8. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. Cap 4. Bruselas. Comisión Europea. 2008.
9. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials-Vol 2 Good manufacturing practices and inspection. 2a ed. India. World Health Organization. 2007.
10. Hendon Henson. Conducting effective annual product review. Journal of GXP Compliance, 2002; 6(2) 2-9.
11. Snyder Jonh. Corrective and preventive actions: planning to achieve sustainable GMP Compliance. Journal of GXP Compliance. 2002; 6(3).
12. Braverman Jerome. Fundamentals of statistical quality control. EEUU. Reston Publishing Co., Inc. Pág. 1-7.
13. Lachman Leon, Lieberman Herbert, Kanig Joseph. The teory and practice of industrial pharmacy. 2a edición. EEUU. Lea and Febiger. 1976. Pág. 829-832.

-
14. DeVor Richard, Chang Tsong-how, Sutherland John. Statistical quality design and control. EEUU. Prentice Hall Inc. Pág. 3-56.
 15. Hernández V. Aplicación de las herramientas de calidad en el análisis y seguimiento de desviaciones en la industria farmacéutica para el cumplimiento de la normalización establecida por SSA, FDA e ISO (Tesis de maestría). México. UNAM. 2004. Pág. 24–26.
 16. Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients. ICH Q 7. EEUU. FDA. Federal register. 2001. Vol 66, Número 186. Pág. 49028.
 17. FDA Guidance for Industry, quality system approach to pharmaceutical cGMP regulations. 2006. EEUU. FDA. Sección 4.
 18. Ishikawa, Kaoru. Guía de control de calidad. 1ª ed. España. UNIPUB Infosource International. 1985. Pág. 30-58.
 19. Aiteco Consultores. <http://www.aiteco.com/web/index.php> 05 sep 2008.
 20. Vanden Lee, Lorenzo Donald, Jackson Laura, Hanson Walter, Rooney James, Walker David. Root cause analysis handbook. 3a ed. EEUU. ABS Consulting. 2008. Pág. 6-118.
 21. George Mike, Rowlands Dave y Kastle Bill. What is lean six sigma? EEUU. McGraw-Hill 2004.
 22. O'Donnell Kevin, Greene Anne. A risk management solution designed to facilitate risk-based Qualification, Validation and Change Control Activities Within GMP and Pharmaceutical Regulatory Compliance Enviroments in the EU. Journal of GXP Compliance. 2006; 10(4).
 23. Mendoza I. Importancia de la aplicación y uso de las desviaciones y controles de cambio en un laboratorio farmacéutico transnacional (Tesis de licenciatura). México. UNAM. 2007. Pág. 4-15.

I. ANEXOS

Anexo A: Formatos para reporte de desviaciones

Formato 1. Descripción del evento

Fecha del evento: _____
 Código de producto/equipo/sistema de calidad: _____
 Lote: _____
 Describa el evento: ¿Qué? ¿Cuándo? ¿Dónde? ¿Cómo?

Nombre/Firma de quien
 notifica: _____

Fecha de notificación: _____

Información proporcionada por Supervisor y Representante de Aseguramiento de Calidad

¿El evento descrito es desviación?

Sí

No

Asigne número _____

En caso de no ser desviación se convierte en un hallazgo que deberá ser documentado

¿La desviación es Nivel 1?

Sí

No

En caso de ser desviación, ¿Cuál es el estándar del que se alejó?:

- | | |
|--------------------------|------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Ninguno (sólo Nivel 1) |
| <input type="checkbox"/> | Identidad |
| <input type="checkbox"/> | Potencia |
| <input type="checkbox"/> | Calidad |
| <input type="checkbox"/> | Seguridad |
| <input type="checkbox"/> | Pureza |

Firma de Supervisor: _____ Fecha: _____

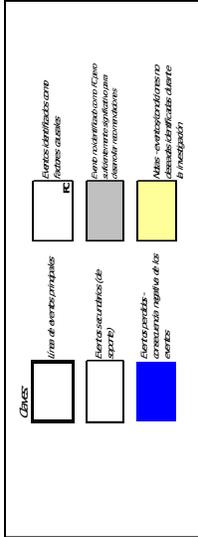
Firma de Representante de QA: _____ Fecha: _____

Documentación de decisión de nivel de desviación y Acciones inmediatas

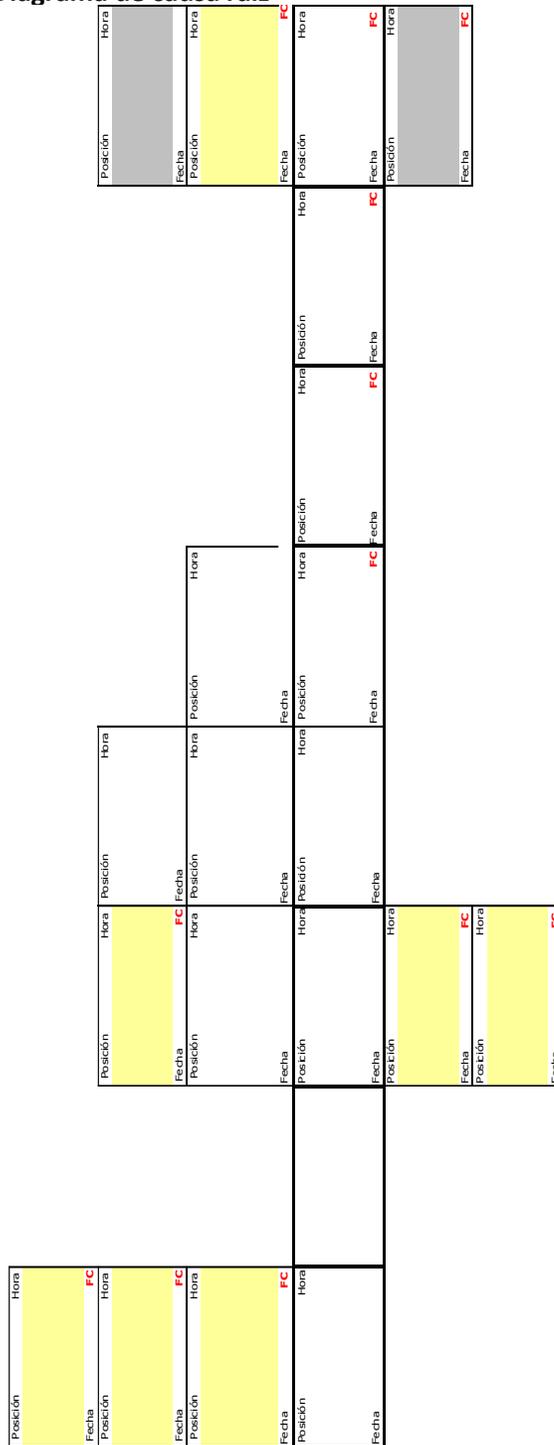
Número de desviación: _____
 Descripción del incidente / Fecha: _____

Notas de la gráfica de Factor causal:
 1. Los bloques deben contener un ACTOR (persona, parámetro, objeto) + ACCIÓN (verbo) + DESCRIPCIÓN (sujeto, adjetivo).

2. Fuente de información (en el caso de que sea relevante) más importante en algún momento



2. Diagrama de causa raíz



Nombre y firma: _____
 Fecha: _____

Formato 3. Reporte de Investigación

Número de desviación: _____

- NOTAS:**
1. Refiérase al Formato 2 RCA de Factor Causal
 2. Con base en los hallazgos del formato 2 RCA realice las preguntas a enviar a los responsables de la investigación
 3. Recuerde que este formato debe entregarse en un lapso no mayor a 3 días hábiles

<i>INVESTIGACIÓN</i>

Acciones correctivas	
-----------------------------	--

Posible factor causal	
------------------------------	--

Nombre / Firma responsable de información: _____ Fecha: _____

Nombre / Firma Líder RCA: _____ Fecha: _____

Reporte Final de Desviación

Número de desviación: _____

Sistema de calidad impactado:

- Calidad
- FUME y sistemas computarizados
- Laboratorios
- Materiales
- Empaque y etiquetado
- Producción

1. Alcance de la desviación

Liste todos los productos, análisis, equipos o sistemas impactados

1. ¿Hay impacto en validación? Si/No ¿Por qué?

2. ¿Hay impacto en acuerdos regulatorios? Si/No ¿Por qué?

3. ¿Se requieren estudios de estabilidad adicionales? Si/No ¿Por qué?

4. ¿Hay impacto en alguno de los 5 valores de calidad? Si/No ¿Por qué?

5. ¿Se requiere Evaluación de Riesgo contra la salud (HHE)? Si/No ¿Por qué?

Nivel de desviación: Tipo 2
(requiere firma de aprobación del Jefe de Aseguramiento de Calidad y dueño del Sistema de Calidad)

Tipo 3
(requiere firma de aprobación del Jefe de Aseguramiento de Calidad, Gerente de QA/QC y dueño del Sistema de Calidad)

Nota: Para ambos tipos de desviación se requiere firma de aprobación del dueño del sistema impactado

Disposición final de lote: Aprobado
 Rechazado

Aprobación: _____

Puesto / Nombre / Firma / Fecha

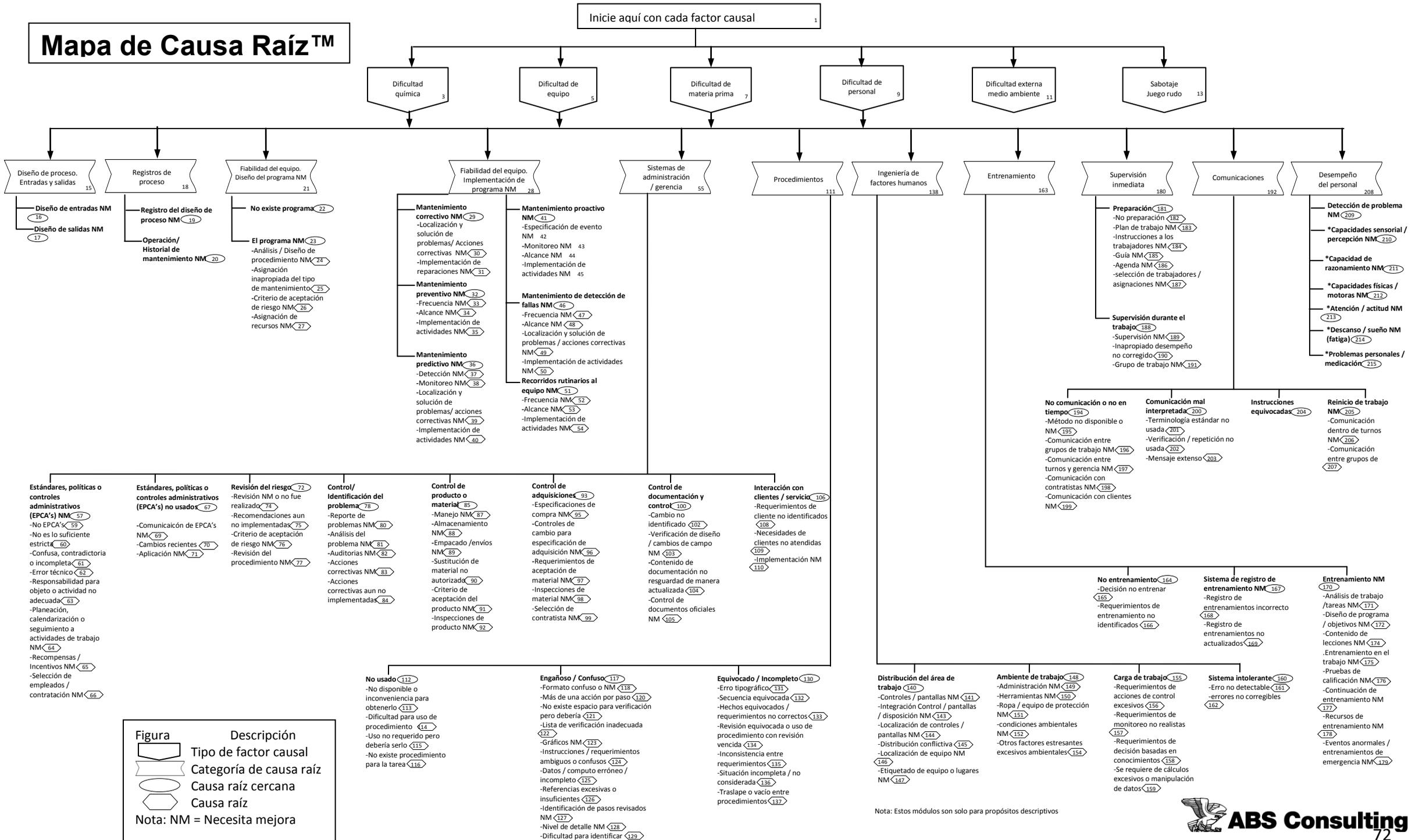
Aprobación: _____

Puesto / Nombre / Firma / Fecha

Aprobación: _____

Puesto / Nombre / Firma / Fecha

Mapa de Causa Raíz™



Nota: Estos módulos son solo para propósitos descriptivos