



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**Aplicación de herramientas de mejora para apoyar la administración de un sistema de medición en estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad, según la norma ISO 9001:2008.**

*Trabajo Escrito vía cursos de educación continua.*

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**MARTHA CRISTINA SÁNCHEZ RAMÍREZ**



**MÉXICO, D.F. JUNIO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: Inés Fuentes Noriega**

**VOCAL:**                   **Profesor: Kenneth Rubio Carrasco**

**SECRETARIO:**           **Profesor: José Antonio Chico Morales**

**1er. SUPLENTE:**       **Profesor: Marcos Enríquez Rodríguez**

**2° SUPLENTE:**         **Profesor: Jorge Rafael Martínez Peniche**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: BIBLIOTECA FACULTAD DE QUÍMICA,  
UNAM**

**ASESOR DEL TEMA:**

**José Antonio Chico Morales**

**SUSTENTANTE:**

**Martha Cristina Sánchez Ramírez**

## **CONTENIDO**

<b>1. Introducción</b>	
<b>1.1. Planteamiento</b> .....	5
<b>1.2. Justificación</b> .....	5
<b>1.3. Formulación de objetivos</b> .....	7
1.3.1. Objetivo general.....	7
1.3.2. Objetivos específicos.....	7
<b>2. Marco teórico</b>	
<b>2.1. Estudios de bioequivalencia</b> .....	8
2.1.1. Antecedentes de estos estudios.....	8
2.1.2. Calidad en estos estudios.....	13
<b>2.2. Calidad y herramientas de mejora</b> .....	15
2.2.1. Antecedentes.....	15
2.2.2. Herramientas de mejora.....	17
2.2.3. La familia de normas ISO 9000.....	21
<b>2.3. Sistemas de medición</b> .....	23
2.3.1. Administración.....	23
2.3.2. Calibración de equipos e instrumentos.....	25
<b>3. Metodología</b>	
<b>3.1. Diseño de la metodología</b> .....	27
3.1.1. Herramientas de mejora para diagnosticar las causas de problemas en los sistemas de medición.....	27
3.1.2. Implantación del plan de acciones.....	27
3.1.3. Presentación de las mejoras .....	27
<b>4. Resultados</b>	
<b>4.1. Aplicación de herramientas de mejora para diagnosticar las causas de problemas en los sistemas de medición</b> .....	28
4.1.1. Diagrama de causa efecto.....	29
4.1.2. Los 5 por qué.....	31

<b>4.2. Implantación del Plan de acciones</b> .....	32
4.2.1. Gráficos de control.....	32
4.2.2. Seguimiento de programas de confirmación metrológica.....	37
4.2.2.1. Calibración.....	39
4.2.2.2. Mantenimiento y verificación.....	40
<b>4.3 Documentación</b> .....	42
4.3.1. Inventario de equipos e instrumentos. ....	42
4.3.2. Procedimientos.....	43
<b>4.4 Análisis de resultados</b> .....	43
<b>5. Conclusiones y recomendaciones</b> .....	45
<b>6. Anexos</b> .....	47
<b>7. Definiciones</b> .....	55
<b>8. Bibliografía</b> .....	58

## 1. Introducción

### 1.1. Planteamiento

Un laboratorio tercero autorizado encargado de realizar la fase clínica de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad pretende certificar su sistema de gestión de calidad, tomando como criterio la norma ISO 9001:2008. En la última auditoría interna se levantaron algunas no conformidades ya que el laboratorio no cuenta con un sistema de medición confiable.

Algunos puntos detectados:

- ✓ Errores en los resultados del análisis de las muestras, según lo reportado por la unidad analítica.
- ✓ Algunos equipos e instrumentos empleados para el procesamiento y análisis de las muestras han presentado fallas para su funcionamiento o han dejado de operar por varios días.
- ✓ No se cuenta con la documentación necesaria para el proceso; es decir, no hay un inventario actualizado de los equipos e instrumentos, existe un programa de mantenimiento preventivo pero no se cumple.

### 1.2. Justificación

Las herramientas de calidad proporcionan un medio para controlar procesos, mejorar la calidad y solucionar problemas. Con el empleo de estas herramientas se pueden detectar las principales causas del funcionamiento incorrecto de los sistemas de medición dentro de los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad, para posteriormente establecer un plan de mejora del laboratorio.



Figura 1. Imagen de un laboratorio tercero autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

En la búsqueda de mejorar la competitividad es necesario medir puntos clave en los procesos; el contar con un sistema de medición eficaz es de suma importancia en cualquier organización pero sobre todo en el área clínica. En la realización de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad cientos de voluntarios acuden a los laboratorios terceros autorizados donde son extraídas muestras que requieren ser analizadas. Actualmente estas muestras son analizadas de modo automático; es decir, los equipos e instrumentos realizan dicho análisis; por lo tanto, deben estar en óptimas condiciones para que sus resultados sean verídicos y confiables. Un resultado equívoco tendría como consecuencia la aprobación o el rechazo de un medicamento genérico que provocaría desde una falta de actividad terapéutica del medicamento hasta una intoxicación o incluso la muerte de un paciente. No contar con un sistema de medición confiable puede acarrear diversos problemas como por ejemplo:

- ✓ Resultados equivocados.
- ✓ Desperdicio de medicamentos y muestras.
- ✓ Los voluntarios sanos participantes en los estudios tienen que regresar nuevamente a tomar muestras.
- ✓ Pérdida de tiempo para el voluntario, el flebotomista, el analista y el patrocinador.

Esto traería pérdidas económicas, de los voluntarios que participan en el estudio e incluso del patrocinador.

En el presente trabajo se plantearán herramientas estadísticas y de mejora para la determinación de las causas de las no conformidades relacionadas con el sistema de medición detectadas en la auditoría y la implantación de programas de control para contar con un sistema de medición confiable en estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

## **1.3. Formulación de objetivos**

### **1.3.1. Objetivo General**

Apoyar la implementación de un sistema de medición confiable en la realización de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad según la norma ISO 9001:2008.

### **1.3.2. Objetivos específicos**

- a) Detectar los principales problemas para el correcto funcionamiento en un sistema de medición en estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.
- b) Emplear las herramientas de mejora necesarias analizando al personal y a los equipos.
- c) Proponer y aplicar estrategias de mejora de la calidad para el correcto funcionamiento del sistema de medición en estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.
- d) Aumentar la confianza de los resultados obtenidos en la fase analítica de los estudios de bioequivalencia y por ende aumentar la eficacia del laboratorio.

## 2. Marco teórico

### 2.1. Estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad

#### 2.1.1. Antecedentes de estos estudios

Una vez caducadas las patentes de los medicamentos, las autoridades sanitarias quedan en libertad de permitir el registro de otros medicamentos genéricos del medicamento de referencia y aprobar su salida al mercado, exigiéndole al fabricante antecedentes bibliográficos acerca del medicamento de referencia y resultados analíticos que avalen la calidad del producto; además de inspeccionar sus instalaciones y revisar el etiquetado. Esta aprobación es realizada para bajar los costos de los tratamientos debido a que, en la mayoría de los casos, el producto original tiene precios mayores que los medicamentos genéricos (denominados genéricos intercambiables). Esta es la situación que actualmente se está viviendo en el mundo.



Figura 2 Ejemplo de un medicamento genérico

Hasta finales de los años setenta, los medicamentos genéricos habían sido comercializados sin estudio de bioequivalencia, evidenciándose problemas de seguridad y eficacia con genéricos de Digoxina, Fenitoína, antidepresivos tricíclicos y antidiabéticos orales. A partir de entonces la Food and Drug Administration (FDA) estableció la necesidad de utilizar varios métodos in vivo e in vitro para medir la biodisponibilidad del producto y establecer la bioequivalencia. En orden de preferencia descendente, estos métodos incluyen estudios farmacocinéticos, estudios farmacodinámicos, estudios clínicos y estudios in vitro. La biodisponibilidad de calidad de producto y la bioequivalencia dependen con

frecuencia de medidas farmacocinéticas tales como el Área Bajo la Curva (ABC) de las concentraciones del fármaco frente al tiempo y en la velocidad de absorción, medida como la Concentración máxima (Cmax).<sup>1</sup>

Es necesario que éstos estudios se realicen de manera científica y técnica, así como con calidad y en apego a la regulación, por terceros autorizados específicamente para este propósito, que sean capaces de demostrar su competencia técnica y cumpliendo con lo establecido en la Norma 177 y en las demás disposiciones jurídicas aplicables como son: Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, entre otras.

Los laboratorios terceros autorizados para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad deben contar con las instalaciones, personal con competencia técnica, equipo, instrumentos, materiales y los servicios auxiliares necesarios para que se realicen correctamente los estudios.

Los laboratorios terceros autorizados deben llevar a cabo el estudio de acuerdo al protocolo previamente aprobado por la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); deben además contar con los mecanismos que aseguren la confidencialidad de los datos de los sujetos de investigación, de los estudios y el adecuado resguardo y manejo de los medicamentos y las muestras.<sup>2</sup>

Para determinar que pruebas deben realizarse para la determinación de la intercambiabilidad de los medicamentos, se debe seguir el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar Intercambiabilidad de Medicamentos Genéricos realizado por el Consejo de Salubridad General, en este acuerdo se relacionan las

---

<sup>1</sup> Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2009 [cited 2014 May 9] Available from:

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

<sup>2</sup> NOM-177-SSA1-2013 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, requisitos que deben cumplir los terceros autorizados que realicen las pruebas.

especialidades farmacéuticas susceptibles de ser medicamentos genéricos y se determinan las pruebas que deberán aplicarse, estas pruebas son las siguientes:

#### *A Buenas Prácticas de Fabricación*

La NOM-059-SSA1-2013 “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos”, establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de medicamentos para uso humano, comercializados en el país y/o con fines de investigación<sup>3</sup>. Estos medicamentos no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia.

#### *A\* Prueba de medición del tamaño de partícula*

Esta prueba se debe realizar por el método de cascada, con un diámetro de partícula de 0.5 µm a 5 µm.

#### *B Perfil de disolución*

Se considera como perfil de disolución a la determinación experimental de la cantidad de fármaco que se disuelve a diferentes tiempos en condiciones controladas a partir de la forma farmacéutica. Esta prueba se debe realizar a 3 diferentes pH: a) Solución 0.1 N de ácido clorhídrico o fluido gástrico simulado sin enzima, b) Solución reguladora pH 4.5 y c) Solución reguladora pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima.

#### *C Estudios de bioequivalencia*

Estos estudios son realizados para comparar la biodisponibilidad de un producto genérico contra el producto innovador; se puede utilizar varios métodos para medir la biodisponibilidad de calidad del producto y establecer la bioequivalencia estos métodos incluyen: estudios farmacocinéticos, estudios farmacodinámicos y estudios clínicos.<sup>4</sup>

---

<sup>3</sup> NOM-059-SSA1-2013 “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos”

<sup>4</sup> Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2009 [cited 2014 May 9] Available from:

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

- 1) Estudios farmacocinéticos: Donde la biodisponibilidad se estima a partir de curvas de concentración del fármaco o sustancia activa en el plasma, suero o sangre total. Se asume bioequivalencia si dos medicamentos presentan biodisponibilidades similares, si ésta no varía en más del 20%, se asume que dos medicamentos son bioequivalentes.
- 2) Estudios farmacodinámicos: No se recomiendan estudios farmacodinámicos para los productos farmacéuticos de administración oral cuando el fármaco se absorbe en la circulación sistémica y se puede utilizar un enfoque farmacocinético para evaluar la exposición sistémica y establecer la bioequivalencia. Sin embargo, en aquellos casos donde no es posible un enfoque farmacocinético, se podrá utilizar métodos farmacodinámicos validados adecuadamente para demostrar la bioequivalencia.
- 3) Estudios clínicos comparativos: El uso de estudios de bioequivalencia con criterios de valoración de ensayos clínicos puede ser apropiado para demostrar la bioequivalencia de productos farmacéuticos de administración oral cuando no es viable la medición de los ingredientes activos o las fracciones activas en un fluido biológico accesible (enfoque farmacocinético) o un enfoque farmacodinámico. Por lo general se considera insensible el uso de ensayos clínicos comparativos como enfoque para demostrar la bioequivalencia y deberá evitarse en lo posible<sup>5</sup>

Los estudios de bioequivalencia tienen 3 fases:

---

<sup>5</sup> Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos. Consejo de Salubridad General. 2013 [consultado 2 Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Acuerdos/AcuerdosConsejoSalubridadGeneral.aspx>

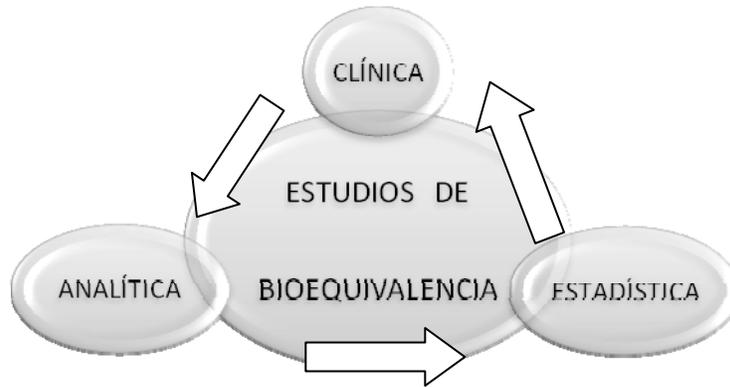


Figura 3. Fases de los estudios de bioequivalencia

### **Fase Clínica**

- 1) *Protocolo para las pruebas de bioequivalencia*
- 2) *Selección de voluntarios*
- 3) *Diseño experimental*
- 4) *Tamaño de la muestra*
- 5) *Administración de las mediciones*
- 6) *Toma de muestras*
- 7) *Manejo de las muestras*

### **Fase Analítica**

- 1) *Desarrollo de métodos analíticos*
- 2) *Parámetros a determinar*
- 3) *Calidad de las mediciones analíticas durante el estudio*
- 4) *Tipo de muestras a analizar*

### **Fase Estadística**

- 1) *Métodos estadísticos para determinar la bioequivalencia*
- 2) *Preparación del informe del estudio*

### **2.1.2. Calidad en estos estudios**

La Norma oficial mexicana nom-177-ssa1-2013, establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, así como los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad, esta norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional.

Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos es necesario realizar, de manera científica, pruebas que demuestren que éstos son equivalentes con respecto al medicamento de referencia dentro de un intervalo definido.

Son equivalentes farmacéuticos los medicamentos que contienen el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que cumple con especificaciones farmacopeicas u otros estándares internacionales.

Un medicamento de referencia es el medicamento indicado como tal por la Secretaría de Salud que cuenta con el registro de dicha dependencia y se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los criterios establecidos en las normas.

Y el medicamento de prueba, se refiere al medicamento proveniente de un lote de producción o de un tamaño no menor al 10% del mismo cuando éste sea mayor a 100 000 unidades, manteniendo el equipo y el proceso de manufactura, que se fabrique conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, y que cumpla con los estándares de calidad oficiales establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Se considera que el medicamento de prueba y el medicamento de referencia son bioequivalentes si en estos equivalentes farmacéuticos al ser administrados ya

sea en dosis única o múltiple bajo condiciones experimentales similares producen biodisponibilidades semejantes.

Esta norma hace hincapié en la existencia de sistemas de gestión de calidad para la realización de los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad ya que deben contar con una estructura organizacional que permita asegurar la confiabilidad y seguridad de los datos e información generados durante el curso de los estudios.

En lo que respecta a los sistemas de medición indica que el laboratorio tercero autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad:

1. Debe contar con equipos, instrumentos y accesorios apropiados y suficientes para la correcta realización de los estudios.
2. Los equipos deben estar calificados y los instrumentos de medición calibrados por organismos acreditados para este efecto.
3. Los equipos e instrumentos que se utilicen deben estar localizados de manera que facilite su operación, inspección, limpieza y mantenimiento e instalados de acuerdo a las especificaciones del fabricante y con documentación de su calificación de operación y desempeño.
4. Tener instructivos o procedimientos, manuales de operación y servicio de los equipos e instrumentos, accesibles al personal, así como contar con un inventario actualizado de los equipos e instrumentos.
5. Se debe contar con un sistema de control de equipos e instrumentos que asegure su identificación y servicios de limpieza, verificación, calibración y calificación; así como un mantenimiento preventivo y correctivo de acuerdo con un programa establecido.<sup>6</sup>

La NOM 177 incluye algunos requisitos que menciona la norma ISO 9001 para los sistemas de gestión de calidad, pero sólo la NOM 177 es de carácter obligatorio; por lo tanto, los laboratorios terceros autorizados en los que se lleven a cabo

---

<sup>6</sup> NOM 177-SSA1 2013 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, requisitos que deben cumplir los terceros autorizados que realicen las pruebas.

estudios de bioequivalencia deben cumplir sus requisitos, mientras que la norma ISO 9001 es de carácter voluntario y las organizaciones siguen sus lineamientos cuando pretenden certificar sus sistema de gestión de calidad.

Para comprender mejor la utilidad de los sistemas de gestión de calidad y la implementación de sistemas de medición en una organización, es necesario conocer el origen y evolución de la calidad y el surgimiento de las herramientas de calidad, las cuales servirán de apoyo en la implementación de sistemas de medición confiables.

## **2.2. Calidad y herramientas de mejora**

### **2.2.1. Antecedentes**

El hecho de que un producto reúna los atributos de calidad que el cliente desea ha sido una realidad desde la época artesanal; la calidad se establecía a través de la relación directa entre el artesano y el usuario. En la revolución industrial apareció la producción masiva y se dificultó esta relación directa; surgió entonces la necesidad de introducir procedimientos para atender la calidad de los productos masivos, comenzaron a emplearse inspectores para evaluar la calidad y detectar errores.

En 1931 surge el control estadístico de la calidad; Walter A. Shewhart (Figura 4) de Bell Telephone Laboratories le dio un fundamento científico a la calidad, estableciendo que los estudios estadísticos podían ser usados para mejorar el control mediante la estabilización y reducción de la variación en el proceso y así los directivos podían estar seguros de que el producto cumplía especificaciones.



Figura 4. Walter A. Shewhart

En 1950 W. Edward Deming (figura 5), quien fue discípulo de Shewhart impartió varios cursos y conferencias a directivos de empresas japonesas planteándoles las ventajas del control estadístico de calidad; les enseñó a estudiar y reducir la variación mediante la aplicación de cartas de control y la aplicación de ciclo PHVA (Planear, Hacer, Verificar y Actuar). Surgió entonces la etapa del aseguramiento de la calidad que implicó un enfoque más proactivo por la calidad y aparecieron nuevas herramientas y conceptos; el Dr. Joseph Jurán (figura 6) estableció el concepto de costos de la calidad; es decir, la mala calidad cuesta mucho.



Figura 5. Edward Deming



Figura 6. Joseph Juran

En 1980 surgió el concepto de administración de la calidad total, viéndose la calidad como un impacto estratégico, enfocándose principalmente en las necesidades del cliente, en la realización una planeación estratégica, en el establecimiento de metas y la movilización de la organización para lograr una mejora continua, donde toda la organización se involucra y participa junto con la alta dirección, la cual ejerce un fuerte liderazgo.

En 1995 apareció un nuevo enfoque denominado reestructuración de la organización y mejora del proceso, cuyo principal objetivo es competir eficazmente por los clientes con calidad, precio y servicio, viéndose a la calidad como una ventaja competitiva y una condición para permanecer en el mercado. Teniendo como objetivo el logro de la mejora continua empleándose diversas herramientas y estrategias, la alta dirección encabeza un esfuerzo para generar visiones compartidas, alinear esfuerzos y eliminar barreras organizacionales.<sup>7</sup>

### **2.2.2. Herramientas de mejora**

En 1968 Kaoru Ishikawa propuso siete herramientas estadísticas sencillas que no requieren de un conocimiento experto para ser aplicadas en los procesos. Según Ishikawa, con ellas es posible resolver el 95% de los problemas que se presentan en el área de producción<sup>8</sup>.

Estas herramientas, posteriormente denominadas “las siete herramientas básicas de la calidad”, pueden ser descritas genéricamente como métodos para la mejora continua y la solución de problemas:

- Diagrama Causa – Efecto (Diagrama de Ishikawa)
- Hoja de Comprobación (Hojas de Verificación).
- Gráficas de Control.
- Histograma.
- Diagrama de Pareto.
- Diagrama de Dispersión.
- Estratificación.

Su éxito radica en la capacidad que han demostrado para ser aplicadas en un amplio rango de problemas, desde el control de calidad hasta las áreas de producción, marketing y administración.

Las herramientas que se emplearán en este trabajo son:

---

<sup>7</sup> Gutiérrez P. H. Calidad total y productividad. 2a ed. Mac- Grow Hill; 2005. p. 10-18.

<sup>8</sup> Martínez T. J. R. Manual de implementación de un proceso de mejoramiento de la calidad. México: Editorial Panorama; 1997.

## Diagrama de causa – efecto (Espina de pescado)

Es una representación gráfica para determinar las principales causas de un problema; los pasos para su elaboración son:

1. Anota el problema.
2. Identifica las probables causas que originan el problema ubicándolas en los siguientes aspectos: Medición, Mano de obra, Método, Material, Medio ambiente y Maquinaria.
3. Determina las principales causas del problema.
4. Toma acción.

Adicionalmente sirve para que el personal conozca el proceso.

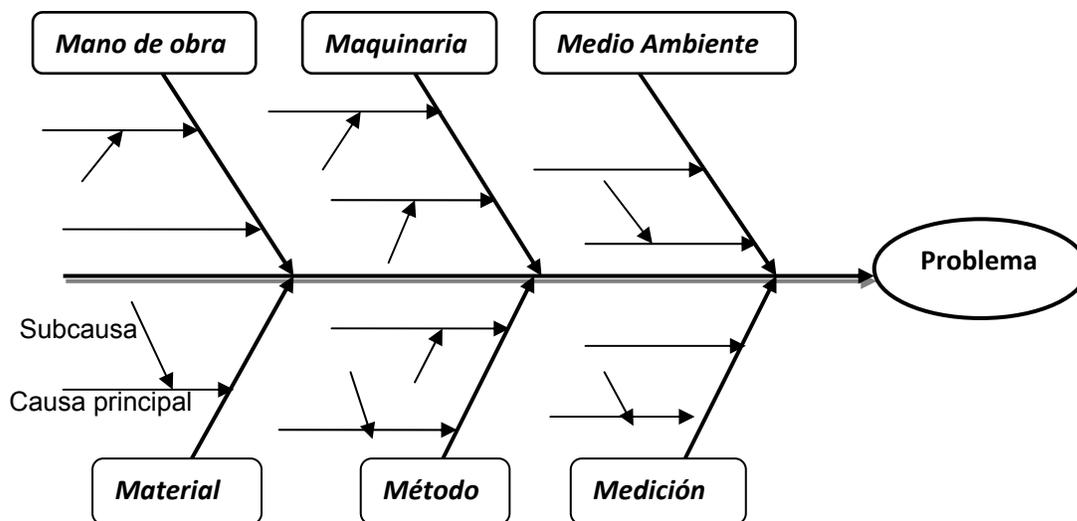


Figura 7. Ejemplo del diagrama de causa efecto

Como soporte a esta herramienta también se aplica la siguiente técnica:

### Los 5 por qué

Es una técnica de preguntas utilizada para analizar sistemáticamente las posibles causas de un problema, a través de preguntarse al menos cinco veces: “¿por

qué?”. Se considera que la 5ª respuesta permite identificar la causa - raíz del problema. Los pasos para su elaboración son:

1. Enuncia el problema en forma clara y objetiva.
2. Pregunta ¿qué puede salir mal? y anota la(s) causa(s) probable(s).
3. Continúa preguntando “por qué” cinco veces. Este ejercicio reta a los miembros del equipo a buscar a fondo y no conformarse con efectos y/o causas ya probadas.
4. Una vez que se “agoten” los “por qué”, la causa más probable ha sido identificada. Existirán casos donde se podrá ir más allá de los cinco “por qué” para encontrar las causas principales.
5. Finalmente se establecen las acciones correctivas/preventivas.

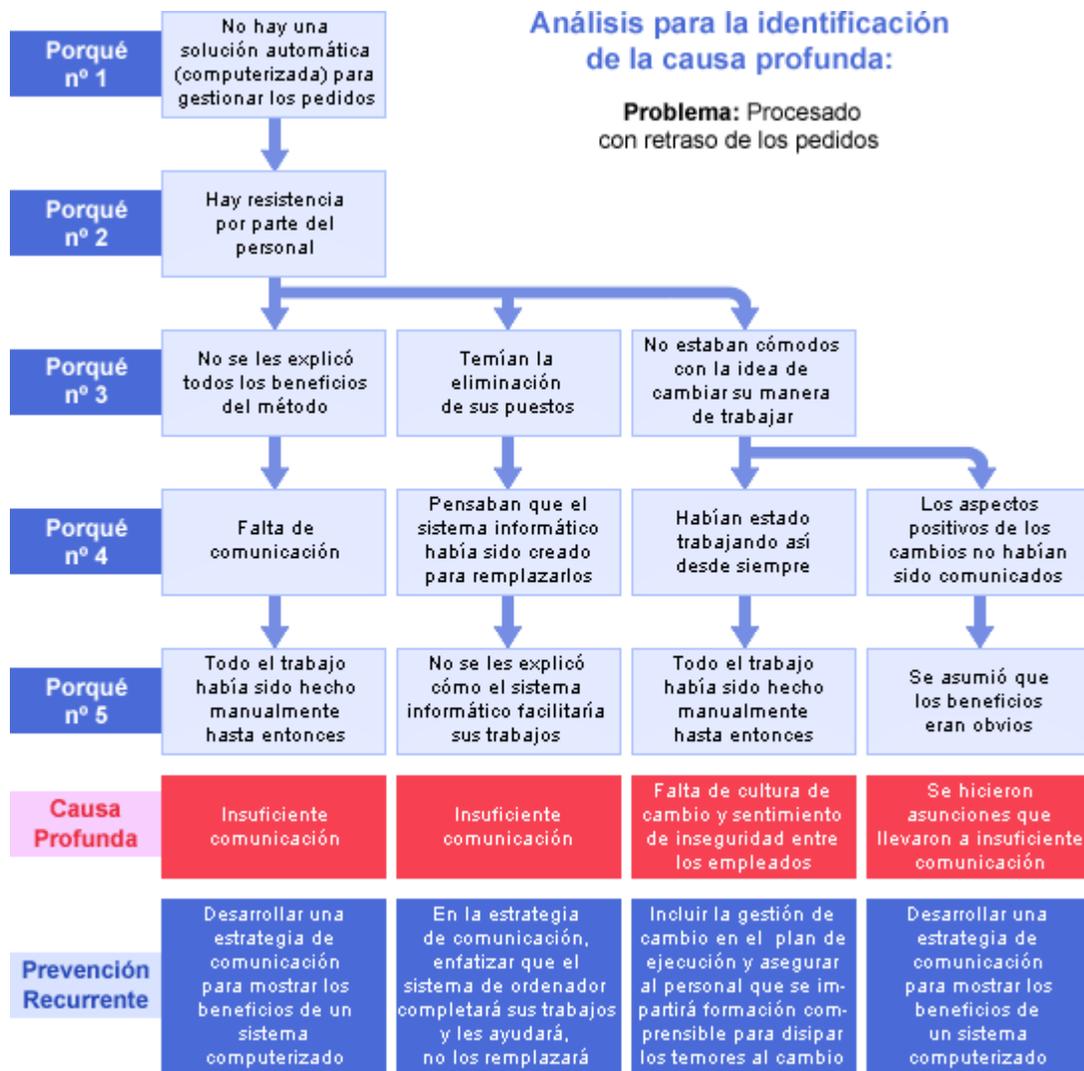


Figura 8. Ejemplo del esquema de los 5 por qué

### Gráfica de control

Por medio del descubrimiento de las capacidades naturales del proceso nos brinda información acerca de la variabilidad de la característica de calidad. Esta variabilidad puede seguir un patrón casual o puede tener un comportamiento errático debido a la presencia ocasional de causas asignables que se pueden descubrir y eliminar.<sup>9</sup>

En la gráfica de control se representa el estado del proceso. En el eje horizontal (X) se indica el tiempo, mientras que el eje vertical (Y) representa algún indicador

<sup>9</sup> Grant. E. L. Control estadístico de calidad. Editorial CECSA; 1996. p. 2-5.

de la variable que se mide. Se incluyen además los límites superior e inferior de control (señalados con líneas punteadas rojas), a continuación se muestra un ejemplo.

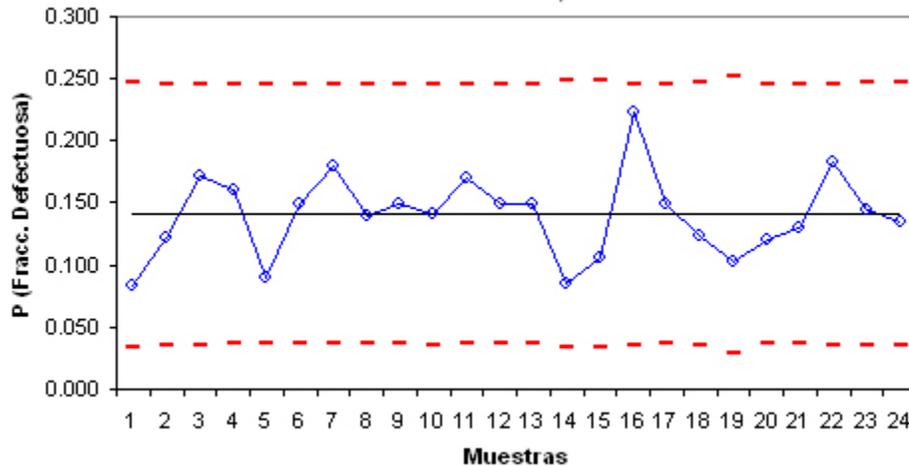


Figura 9. Ejemplo de la Gráfica de Control

Con la evolución del concepto de calidad, además de la implementación de estrategias de calidad, surgió una familia de normas internacionales, las normas ISO 9000, las cuales sirven de guía en la implementación de sistemas de gestión de calidad que incluyen aspectos a considerar de los sistemas de medición.

### **2.2.3. La familia de Normas ISO 9000**

Las normas ISO sobre Sistemas de Gestión de calidad son una familia conformada por cuatro normas básicas:

- ISO 9000:2005 Fundamentos y vocabulario; describe los fundamentos de los sistemas de gestión de calidad y especifica la terminología para los sistemas de gestión de la calidad.
- ISO 9001:2008 Requisitos; especifica los requisitos para los sistemas de gestión de la calidad aplicables a la organización que necesite demostrar su capacidad para proporcionar productos que cumplan los requisitos de los clientes y de otras partes interesadas.

- ISO 9004:2000 Directrices para la mejora; proporciona directrices que consideran tanto la eficacia como la eficiencia del sistema de gestión de calidad.
- ISO 19011:2002 Auditorías; proporciona orientación relativa a las auditorías del sistema de gestión.<sup>10</sup>

El propósito central de la familia de Normas ISO 9000 es apoyar a las organizaciones en la implementación y operación de sistemas de gestión de la calidad.

La Norma ISO 9001:2008 es la única norma certificable de esta familia y especifica las actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización en lo relativo a la calidad y aumentar la satisfacción del cliente, tomando en cuenta 8 principios básicos:

Enfoque al cliente, liderazgo, participación del personal, enfoque basado en procesos, enfoque de sistema para la gestión, mejora continua, enfoque basado en hechos para la toma de decisiones y relaciones mutuamente benéficas con los proveedores.

Cuando las actividades y recursos se dirigen y controlan como un proceso, y a su vez, estos procesos se identifican, entienden y gestionan como un sistema contribuye al alcance de los objetivos de una forma eficaz; por ello es importante que al tomar una decisión respecto al manejo de la organización, ésta esté basada en el análisis de los datos y en la información generada en los procesos. Por esto es que se requiere de la implementación de sistemas de medición confiables con el apoyo de las herramientas de calidad.

La Norma ISO 9001 habla de los sistemas de medición en el inciso 7.6 Control de los equipos de seguimiento y medición, el cual menciona que se debe determinar el seguimiento y la medición a realizar y los equipos de seguimiento y medición necesarios para proporcionar la evidencia de la conformidad del producto.

---

<sup>10</sup> ISO 9000:2005 Sistemas de Gestión de calidad – Fundamentos y vocabulario”

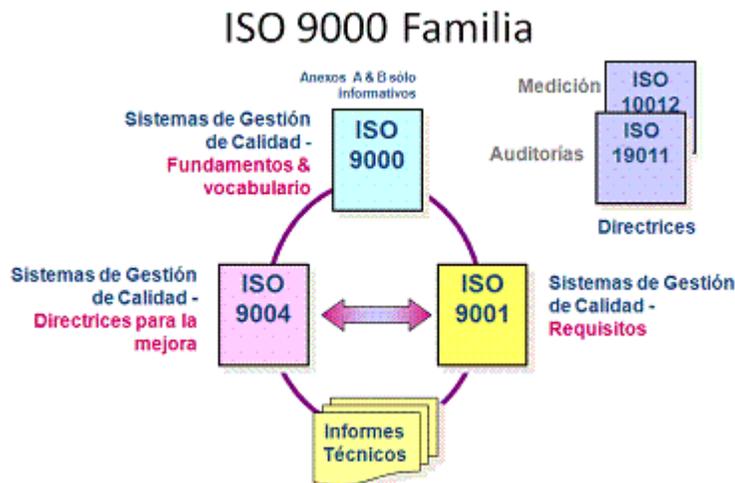


Figura 10. Esquema de relación de la familia de Normas ISO 9000

Cuando es necesario asegurarse de la validez de los resultados, el equipo de medición debe calibrarse, verificarse o ambos, a intervalos especificados, comparado con patrones de medición trazables a patrones de medición nacionales o internacionales, ajustarse o reajustarse, además de estar identificados para determinar su estado de calibración.

## 2.3. Sistemas de medición

### 2.3.1. Administración

*“Medir es comprender, comprender es obtener conocimiento, tener conocimiento es tener poder”* H.J. Harrington (1977). Un aspecto fundamental en una organización es decidir qué y cómo se va a medir para determinar su desempeño, ya que la elección de lo que un negocio o un área mide y analiza, comunica valor, encauza el pensamiento de los empleados y fija las prioridades; las medidas son un medio sistemático para convertir las ideas en acciones.<sup>11</sup>

La norma ISO 10012 especifica requerimientos genéricos y ofrece guías para la administración de procesos de medición y confirmación metrológica de equipos de medición.

<sup>11</sup> Gutiérrez P. H. Calidad total y productividad. 2a ed. Mac Grow Hill; 2005. p. 29.

Un efectivo sistema de administración de las mediciones asegura que el equipo y proceso de medición sean adecuados para su uso esperado y es importante en el logro de los objetivos de calidad de los productos y en la administración de riesgos por resultados de mediciones incorrectas. Un sistema de administración de las mediciones debe administrar los riesgos de que los equipos y procesos de medición pudieran generar resultados incorrectos y afectar la calidad del producto; incluyendo desde las verificaciones básicas de equipo hasta aplicación de técnicas estadísticas en el control de los procesos de medición.<sup>12</sup>



Figura 11. Aspectos que debe incluir un efectivo sistema de administración de las mediciones: administración de riesgos de resultados inadecuados, verificaciones de los equipos y aplicación de técnicas estadísticas.

La medición del comportamiento de un proceso se hará con respecto a los estándares establecidos por la organización; esta medición se realizará con indicadores igualmente establecidos.

Para apoyar la confiabilidad de la medición se deben aplicar técnicas estadísticas como por ejemplo:

Hoja de registro o verificación, diagrama de Pareto, gráfica de tendencia, histograma, gráfica de control; estas herramientas permiten detectar varios aspectos en los procesos:

<sup>12</sup> ISO 10012: 2003 Sistemas de Administración de las Mediciones- Requerimientos para Procesos y Equipos de Medición.

- ✓ Nivel de alineación que tiene un proceso con las expectativas y necesidades de clientes y usuarios.
- ✓ Fases del proceso en las que se ocasionan cuellos de botella.
- ✓ Estado del control.
- ✓ Evaluación del desempeño del proceso en los estándares comunes de tiempo y exactitud<sup>13</sup>.

### **2.3.2. Calibración de equipos e instrumentos**

Un sistema de administración de las mediciones debe asegurar que los requerimientos metrológicos sean confirmados. Esto generalmente incluye calibraciones y verificaciones, cualquier ajuste o reparación necesarios.

Para calibrar un instrumento es necesario disponer de uno de mayor precisión que proporcione el valor convencionalmente verdadero que es el que se empleará para compararlo con la indicación del instrumento sometido a calibración.

La correcta calibración de los equipos proporciona la seguridad de que los productos o servicios que se ofrecen reúnen las especificaciones requeridas. Cada vez son más numerosas las razones que llevan a los fabricantes a calibrar sus equipos de medición, con el fin de:

- Mantener y verificar el buen funcionamiento de los equipos
- Responder a los requisitos establecidos en las normas de calidad
- Garantizar la fiabilidad y trazabilidad de las medidas

La calibración se puede realizar de manera interna siempre y cuando se cuente con un patrón de medición trazable a patrones nacionales; cuando no se cuenta con dichos patrones, se recurre entonces a los laboratorios de calibración acreditados.

---

<sup>13</sup> Martínez T. J. R. Manual de implementación de un proceso de mejoramiento de la calidad. México: Editorial Panorama; 1997. p. 54-55.

La calibración externa debe ser realizada por laboratorios que estén acreditados; es decir, laboratorios cuya competencia técnica y confiabilidad sea reconocida por una entidad competente. En México el organismo que se encarga del proceso de acreditación es la EMA (Entidad Mexicana de Acreditación).

Un laboratorio debe mantener la trazabilidad en todas las calibraciones y mediciones que realice. El personal a cargo de realizarlas debe estar debidamente entrenado y contar con las habilidades y conocimientos necesarios para elaborar reportes con resultados válidos; es decir, debe tener competencia técnica.

No contar con un programa de calibración o no cumplirlo puede provocar un mal funcionamiento de los equipos y en consecuencia errores en los resultados obtenidos. El programa lo establece el área de mantenimiento y la periodicidad de las calibraciones, verificaciones y mantenimientos dependerá del tipo de instrumento; es decir, de su prioridad, de la frecuencia de uso y del riesgo que representa para el usuario del equipo.

Conforme a los aspectos de administración y calibración, los laboratorios terceros autorizados para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad, deben contar con:

1. Un inventario de equipos.
2. Un programa de calibración y mantenimiento.
3. Procedimientos para la operación, calibración, mantenimiento y limpieza de equipos e instrumentos.
4. Historial de registros de uso, calibración, verificación, mantenimiento para los equipos e instrumentos de medición.

### **3. Metodología**

#### **3.1. Diseño de la metodología**

##### ***3.1.1. Herramientas de mejora para diagnosticar las causas de problemas en los sistemas de medición.***

Llevar a cabo una reunión con los dueños de los procesos para aplicar las técnicas estadísticas que ayuden a determinar la o las causas de las no conformidades detectadas.

##### ***3.1.2. Implantación del plan de acciones***

Una vez detectada la o las causas de las no conformidades,

1. Se prepara un plan de acciones incluyendo la aplicación de técnicas estadísticas para mantener los resultados.
2. Se implanta el plan.
3. Se documentan las propuestas de mejora.

##### ***3.1.3 Presentación de las mejoras***

Después de la implantación de las acciones y su aplicación por un periodo mínimo de 6 meses se presentan las mejoras obtenidas mediante una auditoría.

Cabe mencionar que el alcance del presente trabajo incluye hasta el inciso 3.1.2; es decir, hasta la implantación del plan de acciones, ya que mi estancia en el laboratorio concluyó antes de que se llevara a cabo la auditoría de evaluación.

## 4. Resultados

### 4.1. Aplicación de herramientas de mejora para diagnosticar las causas de problemas en los sistemas de medición

En este laboratorio tercero autorizado para realizar la fase clínica de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad, se realizan los siguientes procesos:

- ❖ Selección de sujetos (atención médica)
- ❖ Toma de muestra y procesamiento
- ❖ Mantenimiento
- ❖ Asuntos regulatorios
- ❖ Aseguramiento de calidad
- ❖ Facturación y cobranza
- ❖ Farmacia
- ❖ Compras
- ❖ Recursos humanos

Los equipos e instrumentos de medición se emplean en los procesos de:

- Selección de sujetos (esfigmomanómetros, termómetros, básculas, desfibriladores, electrocardiógrafos, entre otros).
- Toma de muestra y procesamiento (centrifugas, refrigeradores, congeladores, ultracongeladores y termohigrómetros).
- Análisis de muestras (columnas cromatográficas). Cabe destacar que este proceso no se lleva a cabo dentro de este laboratorio; las muestras se mandan analizar a otros centros especializados.
- Farmacia (refrigeradores y termohigrómetros).



Figura 12. Procesos en los cuales se emplean equipos e instrumentos de medición

Se llevó a cabo una reunión con los dueños de los procesos para determinar las causas de las no conformidades detectadas en la auditoría; para ello se emplearon 2 herramientas de calidad: diagrama causa efecto y los 5 por qué.

#### **4.1.1. Diagrama causa – efecto (*Espina de pescado*)**

Se aplicó una lluvia o tormenta de ideas para definir el problema, se identificaron las posibles causas agrupándolas en las famosas 6 Ms:

- ✓ Mano de obra
- ✓ Máquinas
- ✓ Medio ambiente
- ✓ Métodos
- ✓ Materiales
- ✓ Medición

Posteriormente se elaboró el diagrama preguntándose para cada una de las causas por qué sucede y, posteriormente anotando las respuestas como ramificaciones de las causas principales.

Por consenso el grupo seleccionó de 2 a 5 causas que consideró más probables.

### Diagrama de causa-efecto

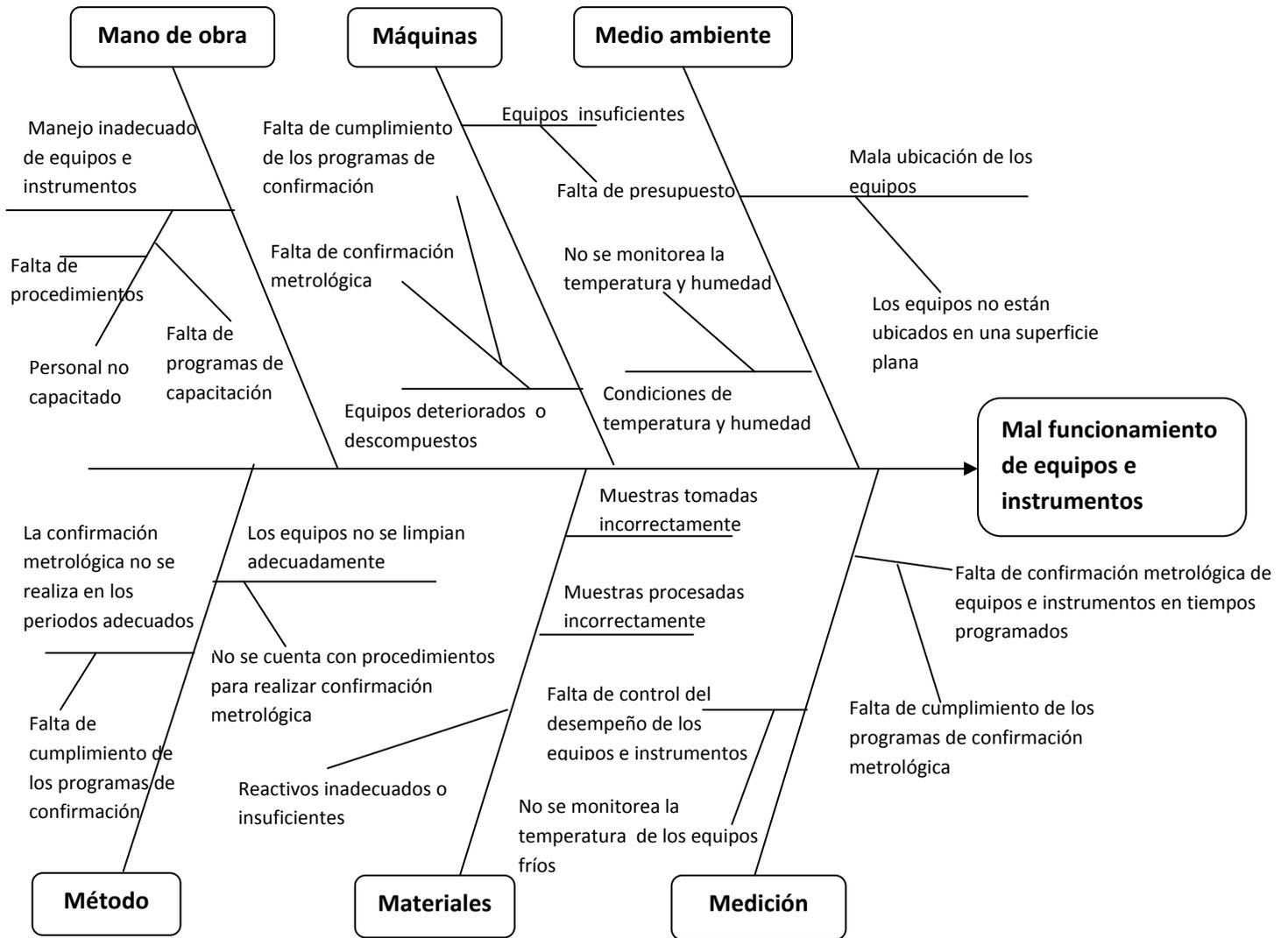


Figura 13. Diagrama de causa-efecto realizado por los dueños de los procesos del laboratorio tercero autorizado.

Con el empleo de esta herramienta de calidad, se detectaron las principales causas del funcionamiento incorrecto de los equipos e instrumentos del laboratorio tercero autorizados para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad:

- Falta de cumplimiento de los programas de confirmación metrológica
- Falta de monitoreo de temperatura de equipos y condiciones de temperatura y humedad

- Falta de procedimientos para realizar la confirmación metrológica

#### 4.1.2 Los 5 por qué

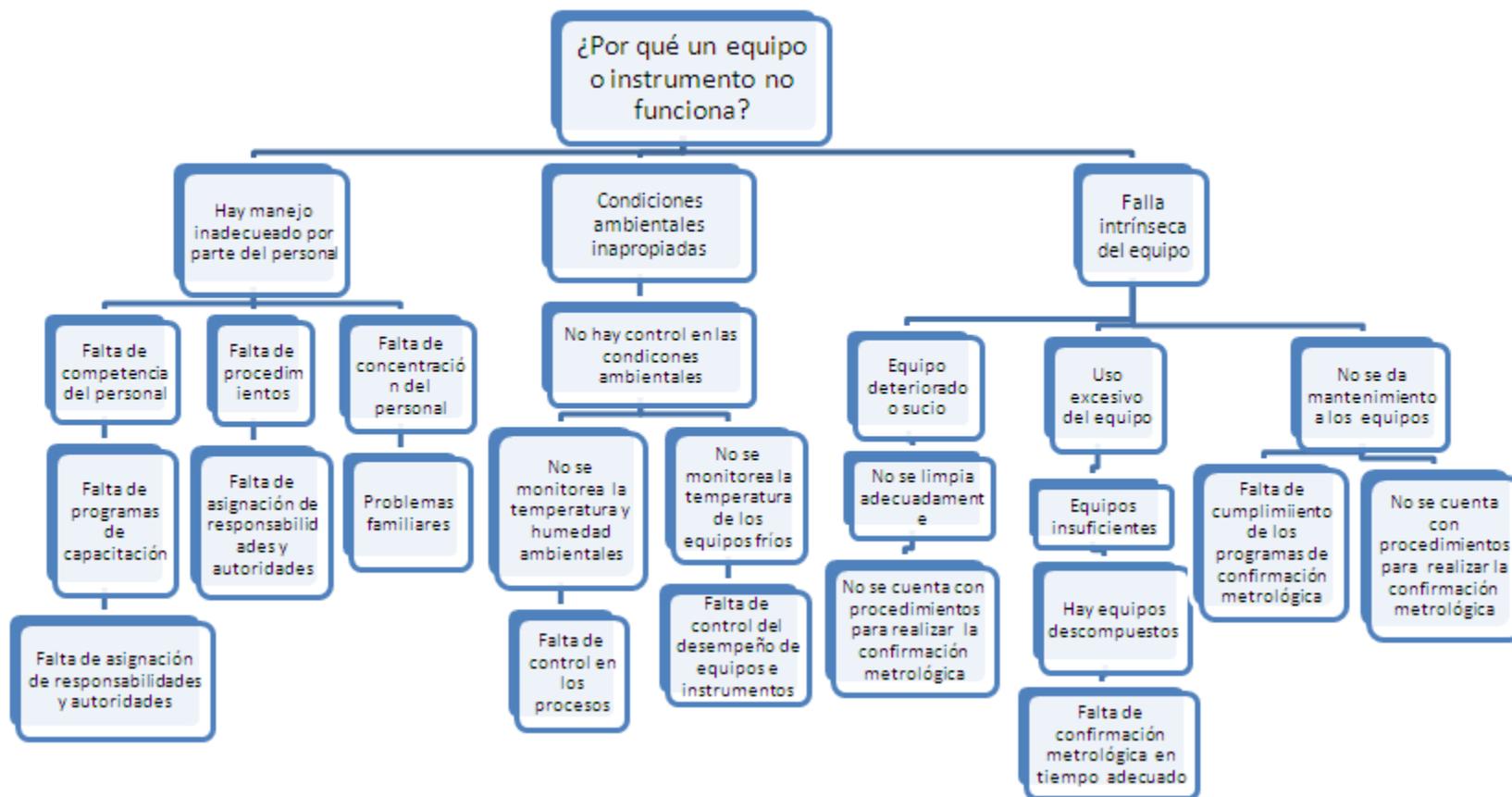


Figura 14. Esquema de los 5 por qué para reforzar la determinación de las causas de las no conformidades detectadas.

Conforme a los resultados obtenidos con la aplicación de esta herramienta de calidad, se detectaron cuáles son las causas del mal funcionamiento de los equipos e instrumentos en el laboratorio de bioequivalencia:

- Falta de procedimientos para la confirmación metrológica
- Falta de cumplimiento de programas de confirmación metrológica
- Falta de control en los procesos
- Falta de asignación de responsabilidades y autoridades

## **4.2. Implantación del plan de acciones**

Una vez detectadas las causas de las no conformidades, se desarrolló un plan de acciones a tomar:

- A. Implantación de gráficos de control,
- B. Seguimiento de programas de confirmación metrológica
- C. Elaboración de la documentación para la implementación de sistemas de medición

### **4.2.1. Gráficos de control**

Se empleó esta gráfica para llevar a cabo la medición de procesos en:

- a) Monitoreo de la temperatura de los congeladores y ultra congeladores empleados para la preservación de las muestras y de los refrigeradores empleados para el almacenamiento de los medicamentos.
- b) Monitoreo de temperatura y del cuarto de refrigeración, del laboratorio, del almacén y la farmacia.

A modo de ejemplo se muestra el monitoreo de temperatura de un ultra congelador y la temperatura del cuarto de refrigeración con sus respectivos gráficos de control.

Al analizar los datos y las gráficas se puede observar que existe alta variación, por lo que se tomaron acciones para disminuirla, entre las cuales se encuentran:

- ✓ Evitar dejar abierta la puerta del cuarto frío.
- ✓ No abrir por más de 2 minutos las puertas de los ultra congeladores.
- ✓ No encender la luz del cuarto frío por más de 5 minutos y evitar dejarla encendida cuando no haya ninguna persona.

### **Monitoreo de temperatura del ultra congelador**

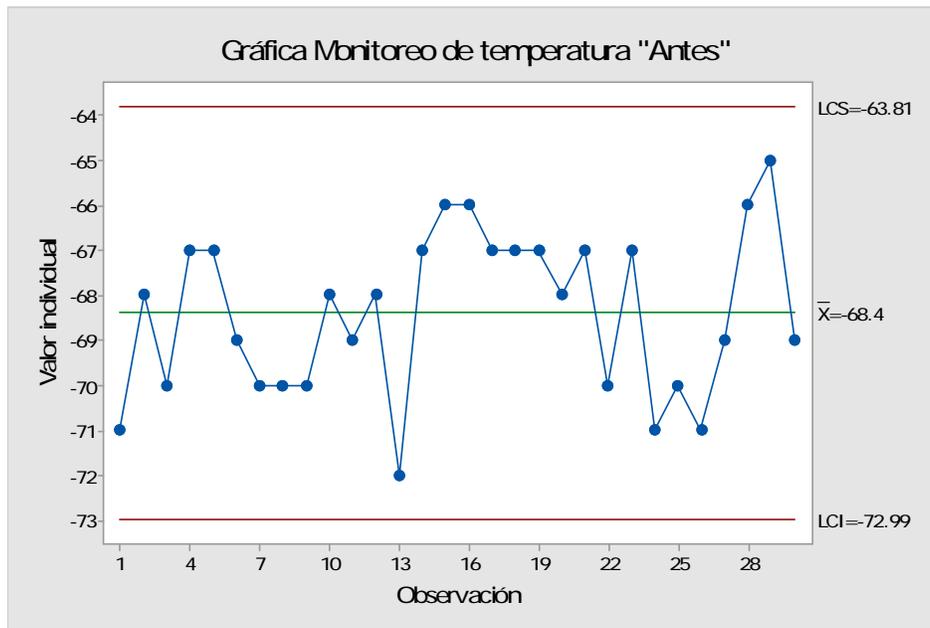
A continuación se presentan los datos obtenidos del monitoreo de la temperatura del ultracongelador de -70 °C, los cuales fueron registrados antes y después de la implementación de plan de acciones.

<b>ANTES</b>	
<b>Día</b>	<b>Temperatura °C</b>
1	-71
2	-68
3	-70
4	-67
5	-67
6	-69
7	-70
8	-70
9	-70
10	-68
11	-69
12	-68
13	-72
14	-67
15	-66
16	-66
17	-67
18	-67
19	-67
20	-68
21	-67

<b>DESPUÉS</b>	
<b>Día</b>	<b>Temperatura °C</b>
1	-69
2	-69
3	-70
4	-71
5	-70
6	-69
7	-69
8	-71
9	-71
10	-71
11	-71
12	-68
13	-70
14	-70
15	-69
16	-69
17	-68
18	-69
19	-70
20	-70
21	-69

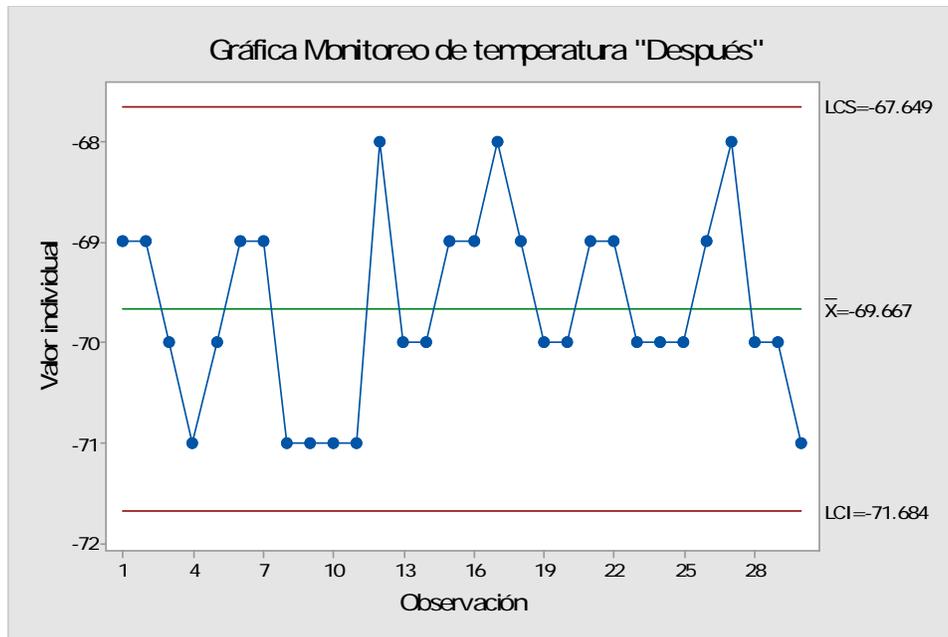
22	-70
23	-67
24	-71
25	-70
26	-71
27	-69
28	-66
29	-65
30	-69

22	-69
23	-70
24	-70
25	-70
26	-69
27	-68
28	-70
29	-70
30	-71



Gráfica 1. Monitoreo de la temperatura del ultracongelador antes de la implementación del plan de acciones.

Se observan zonas de gran variación de los datos por ejemplo del día 9 al día 15 y del día 25 al 30.



Gráfica 2. Monitoreo de la temperatura del ultracongelador después de la implementación del plan de acciones.

Se observa mayor estabilidad en los datos aunque siguen existiendo zonas de variación.

### Monitoreo de temperatura del cuarto de refrigeración

A continuación se presentan los datos obtenidos del monitoreo de la temperatura del cuarto de refrigeración, los cuales fueron registrados antes y después de la implementación de plan de acciones.

#### ANTES

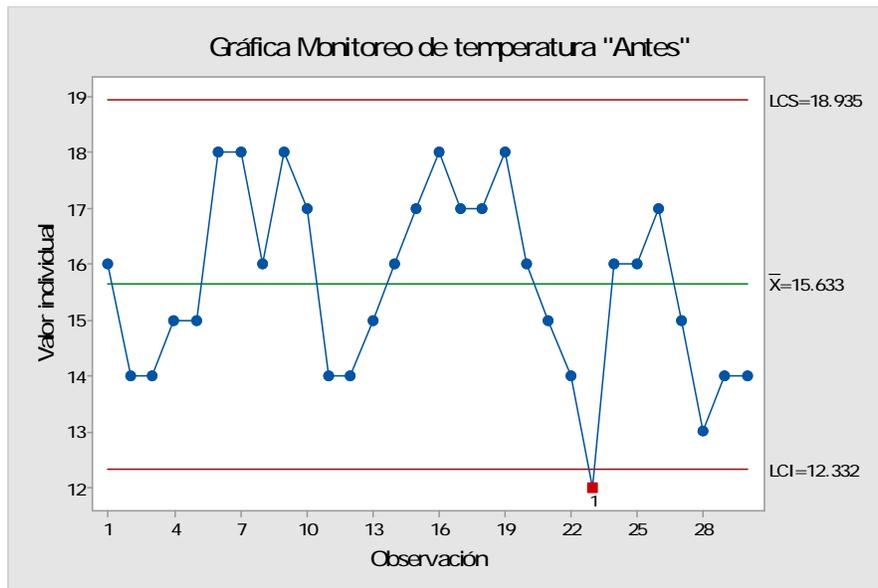
Día	Temperatura °C
1	16
2	14
3	14
4	15
5	15
6	18
7	18
8	16

#### DESPUÉS

Día	Temperatura °C
1	14
2	14
3	15
4	14
5	14
6	15
7	13
8	14

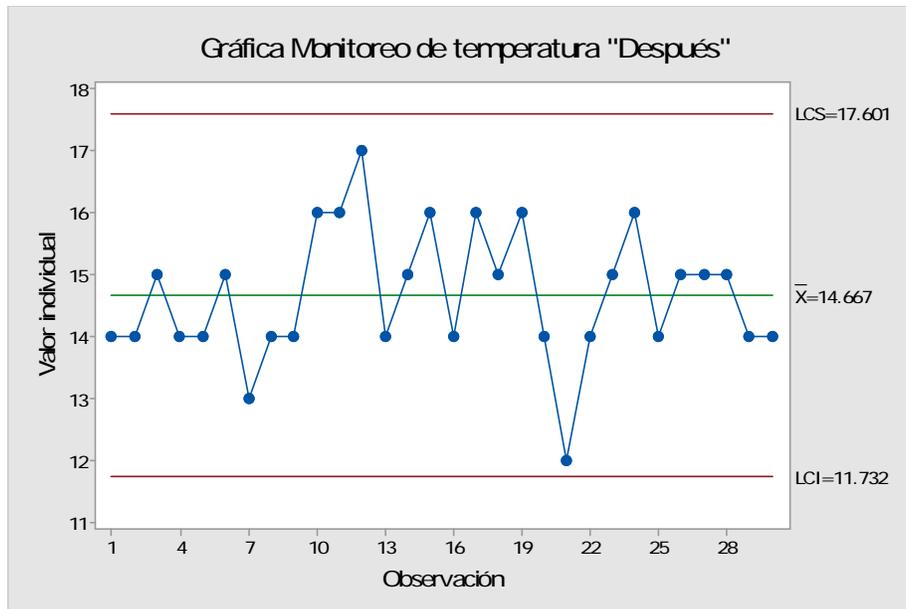
9	18
10	17
11	14
12	14
13	15
14	16
15	17
16	18
17	17
18	17
19	18
20	16
21	15
22	14
23	12
24	16
25	16
26	17
27	15
28	13
29	14
30	14

9	14
10	16
11	16
12	17
13	14
14	15
15	16
16	14
17	16
18	15
19	16
20	14
21	12
22	14
23	15
24	16
25	14
26	15
27	15
28	15
29	14
30	14



Gráfica 3. Monitoreo de la temperatura del cuarto de refrigeración antes de la implementación del plan de acciones

En la gráfica anterior se observa que hay un punto fuera de los límites de control; es decir, rebasa las tres desviaciones estándar; esto nos indica que el proceso no está controlado adecuadamente.



Gráfica 4. Monitoreo de la temperatura del cuarto de refrigeración después de la implementación del plan de acciones.

Esta gráfica, realizada después de la detección de las causas del mal funcionamiento y de la implementación del plan de acciones muestra mayor estabilidad y no hay ningún punto que esté fuera de los límites de control.

#### 4.2.2. Seguimiento de programas de confirmación metrológica

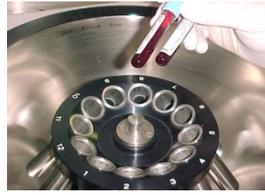
La confirmación metrológica abarca procedimientos de calibración, verificación y mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos e instrumentos empleados en el laboratorio de bioequivalencia:

Equipos:

- ✓ Centrífugas refrigeradas
- ✓ Centrífugas a temperatura ambiente
- ✓ Congeladores



- ✓ Ultra congeladores
- ✓ Refrigeradores
- ✓ Esfigmomanómetros
- ✓ Desfibrilador
- ✓ Carro de paro
- ✓ Electrocardiógrafo
- ✓ Monitor de signos vitales



Instrumentos:

- ✓ Balanzas
- ✓ Básculas
- ✓ Termohigrómetros
- ✓ Termómetros
- ✓ Potenciómetros



La confirmación metrológica se debe realizar de manera periódica, dependiendo del tipo de equipo o instrumento; para ello se establecen 3 prioridades tomando en cuenta varios factores:

Son considerados equipos de alta prioridad o prioridad 1, aquéllos que reúnan las siguientes características:

- ✓ Equipo único en existencia en el laboratorio
- ✓ Soporte de vida
- ✓ Alta demanda operativa
- ✓ Requieren servicios de ingeniería de alta especialidad
- ✓ Son proporcionados por un único proveedor.

Son considerados equipos de prioridad 2 o prioridad media:

- ✓ Se cuenta con respaldo
- ✓ Son proporcionados por varios proveedores

Son considerados equipos de baja prioridad o prioridad 3 aquéllos que cumplan con lo siguiente:

- ✓ Los equipos que son de uso general
- ✓ Están ubicados en todas las áreas.

En los laboratorios terceros autorizados donde se llevan a cabo estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad, la confirmación metrológica se efectúa semestral o anualmente dependiendo del tipo de equipo o instrumento del que se trate. Por ejemplo los equipos en lo que se realiza de manera semestral son:

- ✓ Centrifugas
- ✓ Congeladores y ultracongeladores
- ✓ Electrocardiógrafos
- ✓ Refrigeradores
- ✓ Monitores de signos vitales
- ✓ Desfibriladores

Y los equipos o instrumentos en los cuales se realiza de manera anual son:

- ✓ Bombas de infusión
- ✓ Básculas
- ✓ Esfigmomanómetros
- ✓ Set de diagnóstico
- ✓ Termómetros digitales

#### **4.2.2.1. Calibración**

Sólo los instrumentos de medición requieren calibración, pero no todos tienen el mismo periodo de calibración, ya que esto depende:

- a. Del grado de uso.
- b. Del riesgo para el usuario.
- c. De las recomendaciones del fabricante.

Hay instrumentos para los cuales la calibración se debe realizar de manera semestral y otros que requieren que se realice anualmente, considerando los tres aspectos mencionados anteriormente.

Es importante que la calibración se lleve a cabo en la fecha indicada, por lo que se debe contar con programas de calibración, además de mantenimiento y de verificación, los cuales garantizan el buen desempeño de los instrumentos y aumenta la vida de los mismos.

No todos los instrumentos del laboratorio están incluidos en el programa de calibración, ya que algunos cuentan con certificados de calibración emitidos por el fabricante (tal es el caso de los termohigrómetros), cuya vigencia es de 1 año; una vez transcurrido este periodo, se sustituye por otro instrumento ya que por fines económicos es más conveniente sustituirlo.

La calibración es realizada por un laboratorio acreditado ante la EMA ya que el laboratorio no cuenta con patrones de medición trazables.

#### **4.2.2.2 Mantenimiento y verificación**

Tanto los equipos como los instrumentos deben recibir mantenimiento correctivo y preventivo. La verificación o inspección sólo aplica a los equipos.

Para determinar qué equipos requieren mantenimiento preventivo se toma en cuenta el Coeficiente de inclusión de equipos médicos (CIEM), el cual se basa en la suma de tres factores:

$$\text{CIEM} = \text{Función} + \text{Riesgo físico} + \text{Requerimiento de mantenimiento}$$

Si el CIEM  $\geq 12$  el equipo **SI** entra al programa de mantenimiento

Si el CIEM  $< 12$  el equipo **NO** entra al programa de mantenimiento

A cada uno de los factores se le asocia un número tomando en cuenta lo siguiente:

Requerimientos de mantenimiento	Número Asociado
Extensivo	5
Promedio	3
Mínimo	1

Función del equipo	Número asociado
Equipos de soporte de vida	10
Equipos para cirugía	9
Equipos para tratamiento	8
Equipos para monitoreo de variables fisiológicas para cirugía	7
Monitoreo fisiológico adicional y diagnóstico	6
Equipos analíticos de laboratorio	5
Equipos auxiliares de laboratorio	4
Computadoras asociadas a equipo médico	3
Equipos auxiliares en tonorno al paciente	2

Riesgo Físico	Numero asociado
Puede producir la muerte al paciente	5
Puede producir daño al paciente	4
Diagnóstico erróneo	3
Riesgo mínimo	2
Sin riesgo	1

Por ejemplo para el caso del desfibrilador:

- Requerimientos de mantenimiento = 5
- Función del equipo = 10
- Riesgo físico = 5

Lo que da una sumatoria de 20, es decir el CIEM tiene un valor de 20, por lo tanto el equipo sí se debe incluir en el programa de mantenimiento.

### **4.3. Documentación.**

Es necesario en el sistema de calidad contar con evidencia documental, ya que “si no está documentado no existe”. Esta evidencia nos ayuda a administrar mejor el sistema de medición del laboratorio tercero autorizado, por ello en el plan de acciones se propuso la elaboración de:

#### ***4.3.1. Inventario de equipos e instrumentos del laboratorio***

Su objetivo es tener un mejor control de su estado, ya que hay equipos en renta y otros propiedad del laboratorio.

El inventario debe contar con la siguiente información:

- Equipo
- Numero de control:
- Área de ubicación
- Marca
- Modelo
- No. de Serie
- Situación (propiedad, renta o comodato)
- En uso (indicar sólo SI/NO)

Esta información se encuentra en una “etiqueta de identificación” que se debe colocar sobre cada equipo e instrumento para facilitar su identificación y tener un mejor control de los equipos e instrumentos.

#### **4.3.2. Procedimientos:**

Su objetivo es documentar cómo se efectúan

- ✓ Resguardo de equipos.
- ✓ Calibración
- ✓ Mantenimiento preventivo y correctivo
- ✓ Verificación
- ✓ Calificación

#### **4.4. Análisis de resultados**

1. Con la implantación del plan de acciones se observó un avance en la confiabilidad del sistema de medición del laboratorio tercero autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

2. La aplicación de herramientas de calidad, como la espina de pescado y los 5 por qué, favoreció la participación de los dueños de procesos, ya que cada uno aportaba ideas de las posibles causas del mal funcionamiento de los sistemas de medición; con esto se pudieron detectar más fácilmente las principales causas y se propusieron acciones a implementar para lograr la mejora.

3. Con el empleo de las gráficas de control para el monitoreo de temperatura se pudo:

- a. Tener un mayor control del desempeño de los equipos.
- b. Garantizar que las condiciones ambientales (temperatura y humedad) no serán un factor causal para el mal funcionamiento de los equipos

- c. Contribuir a obtener resultados confiables.
4. En lo que respecta a la confirmación metrológica, la implantación y el estricto seguimiento de programas adecuados de calibración, mantenimiento y verificación de los equipos e instrumentos,
- a. Aumenta la vida útil del equipo o instrumento.
  - b. Reduce costos por reparaciones o por adquisición de nuevos equipos.
  - c. Brinda mayor confiabilidad en el funcionamiento del equipo y por ende de los resultados obtenidos.
5. Con la implantación de un sistema documental para los sistemas de medición se tiene:
- d. Un mayor control para la realización de mediciones/análisis
  - e. El soporte documental de que se realizaron y cómo se realizaron, ya que “si no está documentado no existe”.
6. No se pudo observar cuáles fueron los resultados obtenidos en la siguiente auditoría, ya que la estancia en el laboratorio tercera autorizado para estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad terminó antes de que se llevara a cabo, por lo cual sólo se pudieron observar las mejoras anotadas líneas arriba.

## **5. Conclusiones y Recomendaciones**

### **5.1. Conclusiones**

1. Gracias al empleo de herramientas de calidad como la espina de pescado y los 5 por qué, se detectaron las causas principales del funcionamiento incorrecto de los sistemas de medición en el laboratorio tercer autorizado para estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.
2. Con base a esta detección se propuso un plan de acciones para la implantación de herramientas y sistemas de mejora como:
  - a. Gráficas de control.
  - b. Procedimientos de confirmación metrológica.
  - c. Soporte documental.
3. Las herramientas y sistemas anteriores permitieron observar una mejora en la administración de los sistemas de medición brindando mayor confiabilidad en los resultados obtenidos y aumentando la eficacia del laboratorio tercer autorizado para estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

### **5.2. Recomendaciones**

- a) Seguir los programas de confirmación metrológica para los equipos e instrumentos del laboratorio tercer autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.
- b) Definir responsabilidades para que no haya duplicidad de trabajos así como actividades sin realizar.
- c) Contar con los procedimientos para la confirmación metrológica de los equipos e instrumentos y que todo el personal del laboratorio tercer autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad los conozca y aplique correctamente.

- d) Reportar de inmediato cualquier falla en el funcionamiento de los equipos e instrumentos.
- e) Brindar capacitación tanto al personal de nuevo ingreso así como al resto de los empleados en el uso de equipos e instrumentos y en la aplicación de los procedimientos.
- f) Evaluar a los empleados periódicamente en el uso de los equipos e instrumentos del laboratorio así como en la aplicación de los procedimientos para la confirmación metrológica.
- g) Realizar evaluación de los laboratorios que realizan el proceso de calibración externa así como los que llevan a cabo el mantenimiento.

## 6. ANEXOS

En la sección de anexos se presentan ejemplos de la documentación mencionada.

Anexo 1: Etiqueta de identificación.

<b>Equipo o instrumento:</b>	Nombre y logotipo del laboratorio
<b>No. de control:</b>	
<b>Marca:</b>	
<b>Modelo:</b>	
<b>Área de ubicación:</b>	
<b>Situación:</b>	

Anexo 2: Programa de mantenimiento preventivo del laboratorio tercer autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

Se mencionan todos los datos que éste debe contener pero por motivos de confidencialidad sólo se incluyeron los nombres de los equipos así como las fechas de mantenimiento.

## Programa de Mantenimiento Preventivo

No. de Control	Equipo	Mar-ca	Mo-delos	No. de Serie	Fecha de Mantenimiento												
					E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	
	Báscula				■												
	Báscula						■										
	Báscula											■					
	Bomba de Infusión						■										
	Bomba de Infusión							■									
	Bomba de Infusión								■								
	Centrifuga									■							■
	Centrifuga								■							■	
	Centrifuga Refrigerada								■							■	
	Centrifuga Refrigerada									■							■
	Centrifuga Refrigerada									■							■
	Desfibrilador						■					■					
	Electrocardiógrafo								■							■	
	Electrocardiógrafo									■							■
	Esfigmomanómetro						■										
	Esfigmomanómetro							■									
	Esfigmomanómetro								■								
	Esfigmomanómetro									■							
	Monitor de Signos Vitales								■							■	
	Monitor de Signos Vitales								■							■	
	Refrigerador									■							■
	Refrigerador									■							■
	Refrigerador con 4 puertas									■							■



## Anexo 3: Procedimiento de Calibración



Código XXX-YYYY	Página 1 de n
Fecha de emisión DD/Mmm/AAAA	Versión NA

### **Procedimiento de Calibración de Instrumentos**

---

#### **1. OBJETIVO.**

Establecer los lineamientos y requisitos que se deben cumplir para llevar a cabo la calibración de los Instrumentos con los que cuenta el laboratorio tercer autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

#### **2. CAMPO DE APLICACIÓN.**

El presente procedimiento aplica a todas las áreas del Laboratorio donde se cuenten con instrumentos de medición que estén incluidos en el programa de calibración.

#### **3. DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA.**

- a. **Calibración:** conjunto de operaciones que establecen, en condiciones especificadas, la relación entre los valores de las magnitudes indicadas por un instrumento de medición o sistema de medición, o los valores representados por una medida materializada o de un material de referencia, y los valores correspondientes de la magnitud realizada por los patrones.
- b. **Entidad Mexicana de Acreditación (EMA):** *Entidad Mexicana de Acreditación:* entidad que tiene como objetivo acreditar a los Organismos de

la Evaluación de la Conformidad que son los laboratorios de ensayo, los laboratorios de calibración, laboratorios clínicos, unidades de verificación (organismos de inspección) y organismos de certificación, Proveedores de Ensayos de Aptitud y a los Organismos Verificadores/Validadores de Emisión de Gases Efecto Invernadero.

- c. **Patrón de medición:** medida materializada, instrumento de medición, material de referencia o sistema de medición destinado a definir, realizar, conservar o reproducir una unidad física o bien uno o varios valores conocidos de una magnitud con el fin de que sirvan de comparación a otros elementos de medida.
  
- d. **Trazabilidad:** propiedad del resultado de una medición o del valor del patrón, tal que ésta pueda ser relacionada con referencias determinadas, generalmente patrones nacionales o internacionales, por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas las incertidumbres determinadas<sup>14</sup>; es decir, es una cadena ininterrumpida de comparaciones de tal manera que relacione los productos medidos a los patrones internacionales primarios del Sistema Internacional de Unidades (SI).

#### **4. RESPONSABILIDADES**

La **Subgerente del Laboratorio, el Técnico Laboratorista y Personal del Laboratorio** son responsables de:

- a. Realizar lo que se indica en el presente procedimiento para efectuar correctamente el proceso de calibración de instrumentos de medición.

---

<sup>14</sup> NMX-Z-055:2009 IMNC. Vocabulario Internacional de Metrología. Conceptos fundamentales y generales, términos asociados.

El **Coordinador de Calidad** es responsable de:

- a. Revisar y autorizar el presente procedimiento, si cumple con los lineamientos que permitan la adecuada calibración de los instrumentos del Laboratorio tercer autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

## **5. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.**

- a. El técnico laboratorista o la subgerente del laboratorio deben revisar el programa de calibración de Instrumentos y revisar qué instrumentos deben recibir la calibración en el mes próximo.
- b. Se debe contactar al Laboratorio Externo que realiza la calibración del instrumento, el cual debe ser un laboratorio acreditado por la EMA y que cuente con patrones de medición trazables.
- c. Se llega a un acuerdo para programar la fecha de calibración del instrumento de medición, qué fecha será recogido el instrumento y cuándo será devuelto al Laboratorio tercer autorizado para realizar estudios de de bioequivalencia y biodisponibilidad.
- d. El personal del Laboratorio de Calibración va a recoger el instrumento de medición al Laboratorio tercer autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad, firmando de recibido.
- e. El Laboratorio de Calibración realiza este procedimiento en el instrumento de medición siguiendo lo acordado con la subgerente del Laboratorio tercer autorizado de bioequivalencia y biodisponibilidad.

- f. Una vez que la calibración fue realizada en el instrumento de medición, el Laboratorio de Calibración entrega el instrumento al Laboratorio tercer autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad, y la subgerente del laboratorio firma de recibido.
- g. El personal del Laboratorio de Calibración debe colocar una etiqueta para identificar que el equipo fue calibrado, la cual indica la fecha en que se realizó la calibración, así como la fecha próxima de calibración.
- h. Además del instrumento, el Laboratorio de Calibración debe entregar el informe de calibración así como el correspondiente certificado de calibración.
- i. El personal del Laboratorio tercer autorizado para realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad debe revisar que en el informe se mencionen los resultados de la calibración, qué patrones de medición se emplearon en la calibración, el periodo de vigencia de la calibración.

## **6. Documentos de Referencia.**

- a. Manual de calidad interno.
- b. Procedimiento Maestro para elaborar Procedimientos
- c. Norma ISO 9001:2008.

## **7. Anexos y Registros de Calidad.**

- a. Programa de Calibración de Instrumentos.

### 8. Cuadro de Aprobación.

<b>Elaboró</b>	<b>Revisó</b>	<b>Aprobó</b>
_____ Nombre. Subgerente del Lab.	_____ Nombre Coordinador de Calidad	_____ Nombre. Responsable Sanitario

### 9. Control de Cambios.

<b>Fecha de Modificación</b>	<b>No. de Versión</b>	<b>Motivo del Cambio</b>	<b>Detalle del Cambio</b>
DD-Mmm-AAAA	1	Emisión	Documento Nuevo

## 7. Definiciones

*Biodisponibilidad:* proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración del medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

*Bioequivalencia:* no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.<sup>15</sup>

*Calidad:* grado en el que un conjunto de características inherentes cumplen con los requisitos<sup>16</sup>

*Calibración:* conjunto de operaciones que establecen, en condiciones especificadas, la relación entre los valores de las magnitudes indicadas por un instrumento de medición o sistema de medición, o los valores representados por una medida materializada o de un material de referencia, y los valores correspondientes de la magnitud realizada por los patrones.

*Confirmación metrológica:* Conjunto de operaciones requeridas para asegurar que un equipo de medición cumpla con los requerimientos para su uso esperado.

*Equipo de medición:* Instrumento de medición, software, patrón de medición, material de referencia o aparato auxiliar o una combinación de éstos, necesarios para realizar un proceso de medición.

*Entidad Mexicana de Acreditación:* entidad que tiene como objetivo acreditar a los Organismos de la Evaluación de la Conformidad que son los laboratorios de ensayo, los laboratorios de calibración, laboratorios clínicos, unidades de verificación (organismos de inspección) y organismos de certificación, Proveedores de Ensayos de Aptitud y a los Organismos Verificadores/Validadores de Emisión de Gases Efecto Invernadero.

---

<sup>15</sup> NOM-177-SSA1-2013 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, requisitos que deben cumplir los terceros autorizados que realicen las pruebas.

<sup>16</sup> ISO 9000:2005 Sistemas de Gestión de calidad – Fundamentos y vocabulario”

*Incertidumbre:* parámetro, asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían razonablemente ser atribuibles al mensurando.

*Mensurando:* el mensurando es el objeto, sustancia o fenómeno sobre el que se determina una característica específica.

*Patrón de medición:* medida materializada, instrumento de medición, material de referencia o sistema de medición destinado a definir, realizar, conservar o reproducir una unidad física o bien uno o varios valores conocidos de una magnitud con el fin de que sirvan de comparación a otros elementos de medida.

*Sistema de Administración de las Mediciones:* Conjunto de elementos interrelacionados o interactuantes necesarios para lograr confirmaciones metrológicas y control continuo de procesos de medición.

*Tercero Autorizado:* persona autorizada por la Secretaría de Salud para realizar con probidad, imparcialidad y de manera calificada actividades en apoyo al control sanitario, así como la evaluación técnica de actividades, establecimientos, procedimientos y servicios en el territorio nacional o en el extranjero, así como proporcionar información y realizar estudios respecto del cumplimiento de requisitos establecidos por la propia Secretaría de Salud o en las disposiciones jurídicas aplicables, cuyos informes técnicos podrán auxiliar a la autoridad sanitaria.<sup>17</sup>

*Trazabilidad:* propiedad del resultado de una medición o del valor del patrón, tal que ésta pueda ser relacionada con referencias determinadas, generalmente patrones nacionales o internacionales, por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas las incertidumbres determinadas<sup>18</sup>; es decir, es una cadena ininterrumpida de comparaciones de tal manera que relacione los

---

<sup>17</sup> NOM-177-SSA1-2013 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, requisitos que deben cumplir los terceros autorizados que realicen las pruebas.

<sup>18</sup> NMX-Z-055:2009 IMNC. Vocabulario Internacional de Metrología. Conceptos fundamentales y generales, términos asociados.

productos medidos a los patrones internacionales primarios del Sistema Internacional de Unidades (SI).

## 8. Bibliografía

- 1) Gutiérrez P. H. Calidad total y productividad. 2a ed. Mac- Grow Hill; 2005.
- 2) Grant. E. L. Control estadístico de calidad. Editorial CECOSA; 1996.
- 3) Norma ISO 9000:2005 Sistemas de Gestión de calidad – “Fundamentos y vocabulario”
- 4) Norma ISO 10012:2003 Sistemas de Administración de las Mediciones- Requerimientos para Procesos y Equipos de Medición.
- 5) Norma ISO 9001:2008 Sistemas de Gestión de Calidad Requisitos.
- 6) Martínez T.J.R. Manual de implementación de un proceso de mejoramiento de la calidad. México: Ed. Panorama; 1997.
- 7) Norma NOM-059-SSA1-2013 “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos”
- 8) Norma NOM-177-SSA1-2013 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, requisitos que deben cumplir los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- 9) NMX-Z-055:2009 IMNC. Vocabulario Internacional de Metrología. Conceptos fundamentales y generales, términos asociados.
- 10) Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2009 [cited 2014 May 9] Available from:  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- 11) Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos. Consejo de Salubridad General. 2013

[consultado 2 Mayo 2014]. Disponible en:  
<http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Acuerdos/AcuerdosConsejoSalubridadGeneral.aspx>

- 12) Blog de mujeres ahorradoras [internet]. México: 2013 [consultado 29 Abril 2014]. Disponible en: <http://www.ahorradoras.com/2013/11/opta-por-medicamentos-genericos/>
- 13) Jim L. S. Remembering Walter A. Shewhart's Contribution to the Quality World. Quality Magazine [serial on the internet]. 2009 Mar. [cited 2014 Apr 29]; 2(103). Available from: <http://www.qualitymag.com/articles/85973-remembering-walter-a-shewhart-s-contribution-to-the-quality-world>
- 14) Maestros de la calidad. [Internet]. México: 2009 [consultado 30 Abril 2014]. Disponible en:  
<http://maestrosdelacalidadbe100411.blogspot.mx/2012/09/william-edwards-deming.html>
- 15) SPC Consulting Group. [Página principal en internet] México: 2012 [consultado 29 Abril 2014] Disponible en:  
<http://spcgroup.com.mx/5-por-que/>
- 16) ADRformación [Página principal en internet] México: 2014 [consultado 3 Mayo 2014]. Disponible en:  
<http://www.adrformacion.com/cursos/auditor2/leccion1/tutorial1.html>
- 17) Laboratorios de Especialidades Clínicas Veterinarias. [Página principal en internet] México: 2014 [consultado 6 Mayo 2014]. Disponible en:  
<http://www.leclinvet.com/>
- 18) Instrumet [Página principal en internet] México: 2012 [consultado 30 Abril 2014]. Disponible en: <http://www.calibracion.com.mx/calibracion-equipo>
- 19) Servicios de Optimización y Estadística.S.C. [Página principal en internet] México: 2014 [consultado 3 Mayo 2014]. Disponible en:

<http://optyestadistica.wordpress.com/2009/08/11/ejemplo-grafico-de-control.html>

- 20) Organización farmacéutica Colegial [Página principal en internet] España: 2014 [consultado 30 Abril 2014]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/profesionales/calidad/infocalidadfarmacia/Paginas/infocalidadfarma.aspx>
- 21) Salud y ciudadanos. [Página principal en internet] México: 2013 [consultado 3 Mayo 2014]. Disponible en: <http://cuidar-su-salud.blogspot.mx/2009/06/recomendaciones-para-ir-al-laboratorio.html>
- 22) Centro para la Investigación de Recursos Acuáticos de Nicaragua. [Página principal en internet]. 2014 [consultado 4 Mayo 2014]. Disponible en: <http://www.cira-unan.edu.ni/index.php?s=53>
- 23) Tecnigen [Página principal en internet] Chile: 2014 [consultado 29 Abril 2014]. Disponible en: <http://tecnigenlaboratoriosyfarmacia.com>