



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

**“GESTIÓN DE RIESGOS EN EL DOSIFICADO ASÉPTICO DE  
INYECTABLES”**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

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

**PRESENTA**

**YALETZIN SARAÍ GARCÍA EUSTAQUIO**



**CDMX**

**2020**



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: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS  
**VOCAL:** Profesor: MIRIAM ISABEL SERRANO ANDRADE  
**SECRETARIO:** Profesor: NORMA ANGÉLICA VILLANUEVA MARTÍNEZ  
**1er. SUPLENTE:** Profesor: CARLOS JASSO MATÍNEZ  
**2° SUPLENTE:** Profesor: GERARDO LEYVA GÓMEZ

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA**

**ASESOR DEL TEMA:**

MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

**SUSTENTANTE:**

YALETZIN SARAÍ GARCÍA EUSTAQUIO

## ÍNDICE DE CAPÍTULOS

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
1.1 Justificación .....	9
CAPÍTULO II. OBJETIVOS .....	10
2.1 Objetivo General .....	10
2.2 Objetivos Particulares .....	10
CAPÍTULO III. INTRODUCCIÓN .....	11
CAPÍTULO III. GENERALIDADES SOBRE PRODUCTOS INYECTABLES ....	13
3.1 Definición .....	13
3.2 Clasificación .....	16
3.3 Ventajas .....	19
3.4 Desventajas .....	19
3.5 Normatividad para la fabricación de productos inyectables .....	20
3.5.1 Personal .....	21
3.5.2 Área de fabricación .....	27
3.5.2.1 Área aséptica .....	32
CAPÍTULO IV. GESTIÓN DE RIESGOS .....	34
4.1 Generalidades .....	34
4.2 ¿Qué es riesgo? .....	36
4.3 Gestión de riesgos de calidad farmacéutica .....	36
4.4 Valoración del riesgo .....	38
4.4.1 Identificación del riesgo .....	38
4.4.1.1 Herramientas de gestión de riesgos .....	39
4.4.2 Análisis del riesgo .....	43

4.4.3 Evaluación del riesgo .....	44
4.5 Control del riesgo .....	44
4.5 Comunicación del riesgo .....	46
4.6 Revisión del riesgo .....	46
CAPÍTULO V. APLICACIÓN DE GESTIÓN DE RIESGOS .....	47
CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN .....	69
CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES .....	71
CAPÍTULO VIII. BIBLIOGRAFÍA .....	72

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Factores que influyen en el procesamiento aséptico.

Figura 2. Ejemplos de formas farmacéuticas inyectables. (A) Solución. (B) Suspensión. (C) Polvo liofilizado. (D) Emulsión.

Figura 3. Generación de turbulencia por movimiento.

Figura 4. Interrupción de flujo unidireccional por parte del personal.

Figura 5. Plano de planta genérico de una instalación de fabricación de formas de dosificación estériles.

Figura 6. Proceso de gestión de riesgos. ICH Q9 Quality Risk Management.

Figura 7. FMEA en el proceso de gestión de riesgos.

Figura 8. Proceso del dosificado aséptico de inyectables.

Figura 9. Diagrama de espinas de pescado/causa y efecto (ishikawa) para la identificación de riesgo.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Generación de partículas en función al movimiento del personal.

Tabla 2. Ejemplo de un programa de formación para el personal que trabaja en área aséptica.

Tabla 3. Clasificación de áreas de acuerdo a ISO 14644-1.

Tabla 4. Clasificación de áreas de fabricación de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2015.

Tabla 5. Herramientas avanzadas de la gestión de riesgos.

Tabla 6. Tipos de gestión de riesgos.

Tabla 7. Ejemplo de descripciones y categorías de riesgos.

Tabla 8. Ejemplo de criterio y puntuación de severidad.

Tabla 9. Ejemplo de criterio y puntuación de ocurrencia o incidencia.

Tabla 10. Ejemplo de criterio y puntuación para detección.

Tabla 11. Formato de FMEA.

Tabla 12. Análisis Modal de Fallos y Efectos.

## ACRÓNIMOS

**FTA:** Fault Tree Analysis (Análisis por Árbol de Fallos)

**BPD:** Buenas Prácticas de Documentación

**BPF:** Buenas Prácticas de Fabricación

**CAPA's:** Corrective Actions and Preventive Actions (Acciones Correctivas y Acciones Preventivas)

**DET:** Detectabilidad

**EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

**ET:** Esterilización Terminal

**FDA:** Food and Drug Administration (Agencia de Alimentos y Medicamentos)

**FEUM:** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

**FMEA:** Análisis Modal de Fallos y Efectos

**FMECA:** Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad)

**GI:** Tracto Gastrointestinal

**GMP:** Good Manufacturing Practices

**HACCP:** Hazard Analysis and Critical Control Points (Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control)

**HAZOP:** Hazard and Operability Study (Análisis de Peligros de Operatividad)

**HEPA:** High Efficiency Particulate Air

**ICH:** International Council for Harmonisation

**ISO:** International Organization for Standardization

**IV:** Intravenosa

**LVP's:** Large Volume Parenterals

**NOM:** Norma Oficial Mexicana

**NPR:** Número de Prioridad de Riesgo

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PA:** Procesamiento Aséptico



**PHA:** Preliminary Hazard Analysis (Análisis Preliminar de Peligros)

**PNO:** Procedimiento Normalizado de Operación

**PROB:** Probabilidad de ocurrencia

**SC:** Subcutánea

**SEV:** Severidad

**SGC:** Sistema de Gestión de Calidad

**SVP's:** Small Volume Parenterals

**TMA:** Trabajo Monográfico de Actualización

**UFC:** Unidades Formadoras de Colonia

**USP:** Farmacopea de los Estados Unidos

## CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Justificación

La gestión de riesgos es una metodología que involucra la mejora de la calidad de los productos, por medio de ponderación de factores como la severidad del riesgo, la probabilidad de ocurrencia y la detectabilidad de una falla que pudiera dar un producto no conforme; por ello, al aplicar la metodología Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA) permitirá identificar los riesgos asociados, mejorar y hacer más eficiente el proceso de dosificado aséptico de inyectables.

## CAPÍTULO II. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo General

- Aplicar la gestión de riesgos con la herramienta Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA) al proceso de dosificado aséptico de inyectables

### 2.2 Objetivos Particulares

- Determinar los puntos críticos de control en el proceso de dosificado aséptico de inyectables
- Evaluar las fallas identificadas aplicando la metodología FMEA
- Realizar una hoja de trabajo de FMEA donde se indique el Número de Prioridad de Riesgo (NPR)
- Establecer las acciones a seguir con el fin de mitigar los riesgos detectados

## CAPÍTULO III. INTRODUCCIÓN

Las formas de dosificación estériles se administran diariamente a millones de pacientes de todo el mundo; por ello, tanto la industria farmacéutica como los reguladores deben garantizar la seguridad del paciente a través de productos farmacéuticos producidos asépticamente.<sup>1</sup>

La dosificación aséptica de medicamentos estériles es uno de los procesos más críticos en la fabricación farmacéutica, debido a sus procesos altamente tecnológicos y al impacto potencial de seguridad para el usuario final. Por consiguiente, el proceso aséptico requiere una estrecha coordinación e interacción compleja entre el personal, los materiales esterilizados, el sistema del equipo de llenado, el área aséptica y sus instalaciones de soporte.<sup>2</sup>

En la industria farmacéutica existen varios factores que influyen en la calidad de un producto, por esta razón, las diversas actividades que se desempeñan implican riesgos, los cuales tienen que ser identificados, analizados y evaluados, con el fin de determinar cuáles pueden presentar una falla mayor o cuales pueden reducirse mediante controles. Una de las herramientas que existe para asegurar la calidad de los productos a través de su ciclo de vida, es la gestión de riesgos, utilizada en las empresas con el fin de garantizar mejores productos y servicios.

La gestión de riesgos ha sido reconocida como un componente valioso en un sistema de calidad eficaz al ser utilizada en diferentes áreas para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). En términos generales, la gestión de riesgos requiere la identificación de los riesgos, su análisis y el diseño de estrategias para evitarlos o mitigarlos. Para ello, debe revisarse periódicamente la eficacia de las estrategias implementadas para evitar o mitigar los riesgos, y diseñar las acciones correctivas y preventivas que se consideren pertinentes.<sup>3</sup>

Con estos propósitos, la gestión de riesgos dispone de varias metodologías que para fines de este trabajo se propone implementar una técnica avanzada como lo es el Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA) y un método sencillo como el

diagrama de causa y efecto (ishikawa), desarrollándolo para su ejecución en el proceso de dosificado aséptico de inyectables.

Al implementar estas herramientas se tiene como finalidad asegurar que los medicamentos que llegan al consumidor dispongan de la calidad requerida, previniendo y minimizando todas las desviaciones del proceso, evitando los puntos críticos y cumpliendo todas las normas correspondientes.

## CAPÍTULO III. GENERALIDADES SOBRE PRODUCTOS INYECTABLES

### 3.1 Definición

Las preparaciones inyectables son aquellas soluciones, emulsiones, suspensiones o polvos estériles, que contienen uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros excipientes, en agua para inyección, en líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí; envasados en distintas formas, que incluyen ampollitas, viales, jeringas prellenadas, botellas preesterilizadas y contenedores de soplado-llenado-sellado. La forma y la presentación del producto influye en las condiciones ambientales de procesamiento, selección de equipos y diseño de instalaciones.<sup>4, 5, 6</sup>

Las formas de dosificación inyectables, se administran directamente en los tejidos corporales, y están destinadas a la administración por una ruta que no involucra el tracto gastrointestinal (GI); por lo tanto, parenteral. “Parenteral” se deriva de las palabras griegas –para y –éteron (que se traduce como “intestino”); y se refiere con mayor frecuencia a las vías subcutáneas (SC), intramusculares (IM) o intradérmica (ID) para la administración de los medicamentos. No obstante, la administración de medicamentos parenterales puede presentar un riesgo significativo para el paciente, ya que las barreras naturales del cuerpo (intestino, piel y membranas mucosas) son evitadas. Por ello, la calidad del producto debe responder a un cierto número de exigencias y estar adaptadas a las condiciones fisiológicas de la sangre y de los tejidos implicados; y con ello cumplir con los siguientes requisitos básicos: pureza, pH, isotonía, esterilidad y ausencia de pirógenos (apirogenidad), a lo largo de todo el ciclo de vida del producto a fin de proteger al paciente.<sup>5, 7, 8</sup>

Actualmente, las preparaciones inyectables se pueden obtener por medio de dos metodologías: esterilización terminal (ET) y procesamiento aséptico (PA), en donde el objetivo primordial es la obtención del producto final libre de contaminación viable. En las operaciones de fabricación de medicamentos inyectables se prefiere esterilizar las preparaciones una vez acondicionadas en su envase definitivo (ET); sin embargo, cuando la formulación no es compatible con ET se recurre al PA en

donde se esteriliza cada componente de la formulación por separado, ya que aquí no es necesario ningún otro proceso para esterilizar el producto después de que está en su envase final, por ello es fundamental el mantenimiento de la esterilidad del producto al momento del llenado y cerrado de los envases para así evitar contaminación microbiana.<sup>1, 4, 8</sup> Ciertamente, en todos los casos se debe seguir una serie de precauciones al momento de elaborar el producto: <sup>8</sup>

- Un riguroso control de las condiciones de trabajo, para evitar la introducción y/o el desarrollo de microorganismos
- No debe de existir nivel de contaminación microbiana en materias primas, equipo y todo el material antes del proceso de esterilización
- Validación de procesos de esterilización

El proceso de ET consiste en someter el producto que ya se encuentra en su envase primario, y que se ha envasado en un ambiente de condiciones controladas, a un proceso de esterilización, con el objeto de eliminar la biocarga; este proceso puede llevarse a cabo mediante la exposición a: <sup>4</sup>

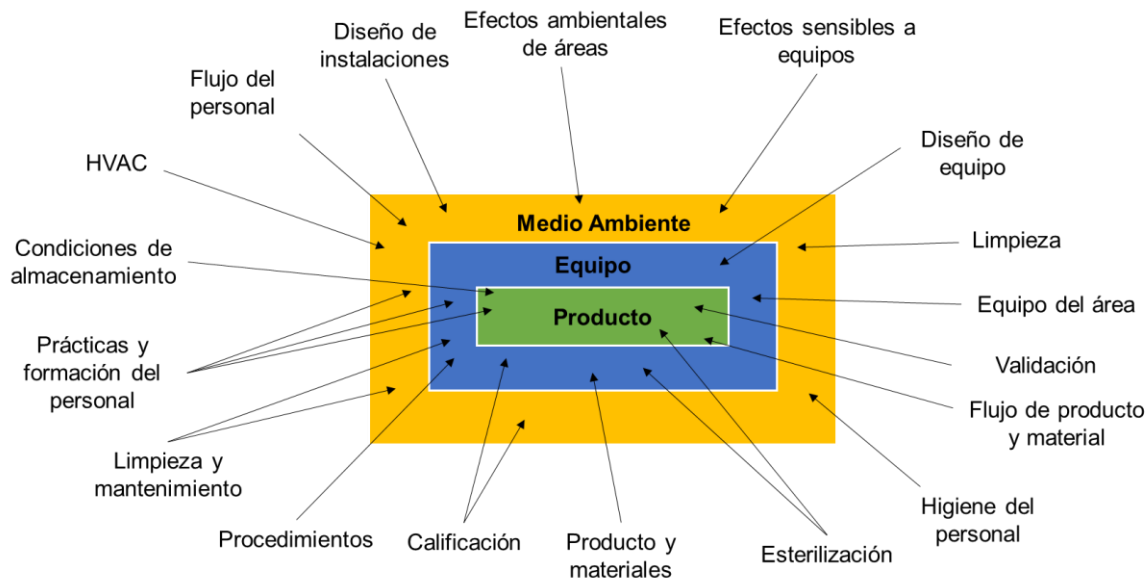
- Gases esterilizantes
- Calor húmedo
- Radiación ionizante

Por otro lado, el PA utiliza una variedad de procedimientos de esterilización en condiciones ambientales adecuadas para los componentes individuales del producto formulado, del envase, y de las partes en contacto con el producto, permitiendo elegir el proceso de esterilización para preservar los atributos de calidad. Por ejemplo, los envases de vidrio son sometidos a calor seco, los cierres de goma son sometidos a calor húmedo y los líquidos son sometidos a filtración, en donde son removidos los contaminantes microbiológicos con el uso de filtros con una porosidad menor o igual a 0.2  $\mu\text{m}$ .<sup>1, 4, 9, 10</sup>

El riesgo inherente y en gran medida inevitable asociado con el PA es ampliamente reconocido por los reguladores y profesionales de todo el mundo, ya que al implicar una cantidad mucho mayor de variables que deben de ser controladas y que no

pueden evaluarse de forma paramétrica para asegurar la efectividad del producto, se debe de tener un proceso más regulado. Esta limitación tiene mayor importancia en la “validación del procesamiento aséptico”, debido a que no hay medios para establecer directamente el resultado exitoso del proceso a diferencia de cómo lo puede ser en una autoclave.<sup>4, 11</sup>

El éxito en la operación del PA se obtiene mediante el uso de instalaciones, medio ambiente, equipos, componentes, procedimientos y prácticas del personal, que deben de ser monitoreados para detectar a tiempo posibles desviaciones y tomar acciones correctivas oportunas que permitan controlar cualquier tipo de contaminación indeseable. Esto puede ser apreciado en la figura 1., debido a que cada aspecto es una parte necesaria del proceso general, y la falta de atención a uno de ellos puede tener impacto adverso en el resultado del producto.<sup>1</sup>



**Figura 1. Factores que influyen en el procesamiento aséptico.<sup>1</sup>**

La preferencia regulatoria para la ET ha sido formalizada tanto por Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA). No obstante, mientras la expectativa y la intención es que la ET sea utilizada siempre que sea posible, existe una variedad de materiales donde el PA es actualmente el único medio viable para la preparación; por ejemplo, en antibióticos a granel estériles, congelación de



formulaciones secas, en la mayoría de los productos biológicos y materiales sin suficiente humedad (un mínimo aproximado del 10%).<sup>11</sup>

### 3.2 Clasificación

La Farmacopea de Estados Unidos (USP), clasifica los productos inyectables de manera general de acuerdo al volumen de inyección, es decir, productos que se pueden encontrar como recipientes de uso único o multiuso, en diferentes contenedores, sistemas de cierre y volúmenes.<sup>12</sup>

1. Los bajo volumen – Small Volume Parenterals (SVP's) se aplica a una inyección que se envasa en contenedores etiquetados que contengan 100 ml o menos, incluyen recipientes de dosis unitaria que suelen ser ampollas herméticamente selladas destinadas a ser desechadas después de una sola inyección. Por otro lado, los envases multidosis, suelen ser viales de vidrio con tapón de goma y sellados que son destinados a inyecciones múltiples.<sup>5, 12</sup>
2. Los de gran volumen – Large Volume Parenterals (LVP's) se dosifican en volúmenes de hasta 1000 ml.<sup>12</sup>

Otro tipo de clasificación de productos inyectables son aquellos que pueden formularse como soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos o productos liofilizados (sólidos) para reconstituir inmediatamente antes de usar.

#### a) Soluciones

La gran mayoría de los productos inyectables son soluciones. Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) es definido como un preparado líquido, claro y homogéneo, que se obtiene por disolución del o los fármacos y aditivos en agua u otro disolvente. Generalmente son acuosas, y pueden contener uno o varios cosolventes como glicoles (por ejemplo, polietilenglicol o propilenglicol) u otros disolventes no acuosos (por ejemplo, glicerina). Estas soluciones suelen ser filtradas a través de una membrana de 0.22 µm para lograr la esterilidad. No obstante, cuando las soluciones no son filtradas y no contienen un agente antimicrobiano deben ser esterilizadas en forma terminal, para lo cual el autoclave

es el método preferido para la esterilización siempre y cuando las soluciones de medicamentos puedan soportar el calor.<sup>4, 5</sup>

#### b) Suspensiones

Las suspensiones según la FEUM, son definidas como un sistema disperso, compuesto por dos fases que contienen el o los fármacos y aditivos. La fase continua o la externa, es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna está constituida de sólidos (fármaco) insolubles pero dispersable en la fase externa.<sup>4</sup>

Las suspensiones inyectables deben ser fácilmente resuspendidas y pasadas a través de agujas de 18 a 21 calibres a lo largo de su vida útil. Para lograr estas propiedades es necesario seleccionar y mantener cuidadosamente la distribución del tamaño de partícula, potencial zeta, propiedades reológicas y humectabilidad. Las suspensiones inyectables a menudo consisten en el ingrediente activo suspendido en una solución acuosa que contenga un conservador antimicrobiano, un tensoactivo y un buffer.<sup>5</sup>

Debido a la inestabilidad física a largo plazo de las suspensiones, los medicamentos inyectables se formulan como polvos secos para la reconstitución inmediatamente antes de la administración. El polvo seco estéril puede ser producido por liofilización, cristalización o por atomización. Las suspensiones inyectables se preparan mezclando inmediatamente polvos secos en vehículos estériles antes de la administración.<sup>5</sup>

La liofilización se utiliza para preparar el polvo y ser reconstituido inmediatamente antes de la administración. Tiene ventajas inherentes sobre otros métodos de preparación de polvos secos, tales como: <sup>5</sup>

- El agua se elimina a bajas temperaturas, evitando daños a los materiales sensibles al calor
- El producto liofilizado generalmente suele tener una superficie muy específica, lo que facilita una rápida reconstitución

- La forma de dosificación liofilizada permite que los medicamentos se lleven en viales como solución, que pueden ser liofilizados y convertidos en la dosis final comercializada

c) Emulsiones

De acuerdo a la FEUM, una emulsión es un sistema heterogéneo constituido por dos líquidos no miscibles entre sí, en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa también es conocida como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Hay emulsiones de tipo agua/aceite o aceite/agua, en donde los fármacos y aditivos se pueden presentar en cualquiera de las dos fases.<sup>4</sup>

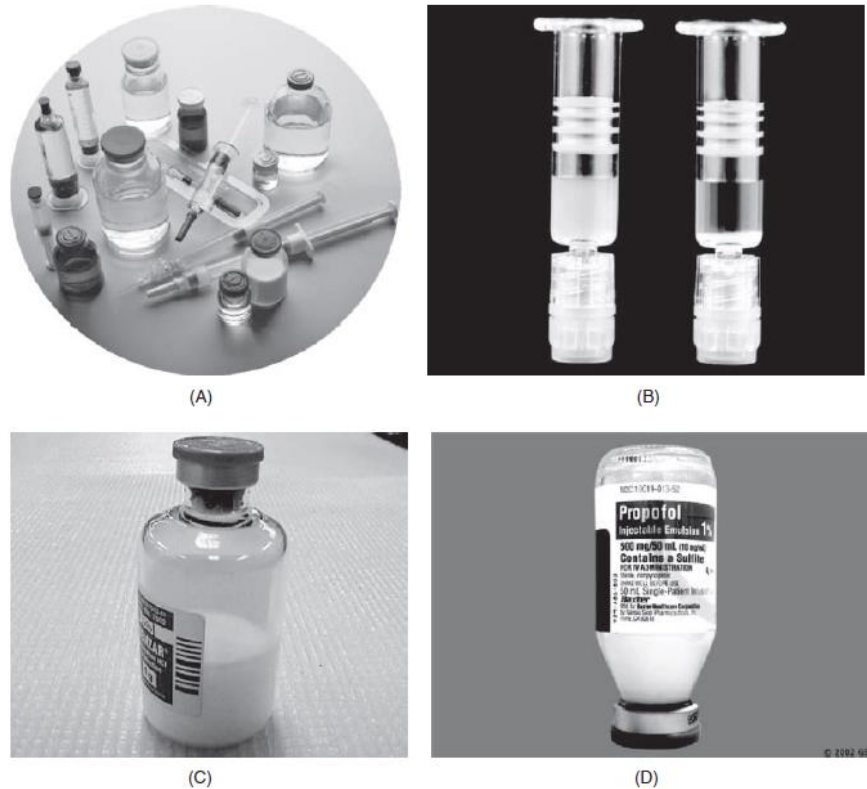


Figura 2. Ejemplos de formas farmacéuticas inyectables. (A) Solución. (B) Suspensión. (C) Polvo liofilizado. (D) Emulsión.<sup>13</sup>

### 3.3 Ventajas

A pesar de los riesgos asociados a la administración de un elemento extraño al interior del cuerpo humano, violando las barreras naturales de protección del organismo, las formas de dosificación parenteral se prefieren por las siguientes razones:<sup>8, 5</sup>

- Cuando es necesario un efecto inmediato
- Si se quiere evadir la destrucción o inactivación de los principios activos, ya sea por enzimas, condiciones de pH del contenido gastrointestinal o de otras mucosas del organismo
- Si el principio activo no se absorbe a través de la mucosa
- El principio activo presenta un efecto de primer paso hepático importante
- Para minimizar los efectos secundarios del principio activo sobre el tracto gastrointestinal
- Asegurar la absorción íntegra de la dosis administrada
- Cuando no pueden ser utilizadas otras vías de administración, debido a la condición del paciente
- Alto grado de flexibilidad en el ajuste de la dosis

### 3.4 Desventajas

Sin embargo, hay que tomar en cuenta que la administración de medicamentos inyectables presenta ciertas limitaciones, entre ellas se encuentran:<sup>6, 8</sup>

- Tiene que intervenir personal calificado para la administración del medicamento
- La administración del medicamento puede causar dolor, irritaciones o sensibilización en el lugar de la inyección
- Existen riesgos de infección
- Dificultad de eliminar el fármaco una vez administrado
- Precio más elevado que otras formas de dosificación

### 3.5 Normatividad para la fabricación de productos inyectables

Las empresas que manufacturan productos farmacéuticos se rigen por normas establecidas por entidades regulatorias a nivel mundial. En particular la fabricación de productos estériles está sujeta al cumplimiento de estrictas regulaciones especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos; con el objeto de asegurar que los medicamentos son adecuados para el uso previsto, cumplen con los requisitos de autorización de comercialización aprobados por agencias regulatorias, y no exponen a los pacientes a riesgos que tengan su origen en cuanto a calidad, seguridad o eficacia.<sup>8, 14</sup>

En México, es responsabilidad de la Secretaría de Salud dictar las normas a las que deberá ajustarse el proceso de fabricación y especificaciones de calidad de los medicamentos producidos en todo el territorio nacional, para preservar y proteger la salud de los consumidores.

La Secretaría de Salud ejerce el control sanitario en las empresas farmacéuticas utilizando como marco de referencia la Norma Oficial Mexicana 059 (NOM-059-SSA1-2015) de “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”, la cual ha evolucionado constantemente a medida que la tecnología avanza; por consiguiente, existen varios puntos dentro de ella que se enfocan directamente en la producción de productos estériles.

No obstante, para que la industria farmacéutica compita en el ámbito global no puede basarse únicamente en las especificaciones establecidas en el país local, sino también en las normas de mayor impacto internacional. Por ello, un aspecto importante en la evolución de la industria farmacéutica fue la implementación de normas y procedimientos de trabajo encaminados a garantizar y documentar que la fabricación se efectúa tomando en cuenta todas las medidas necesarias para alcanzar el nivel de calidad preestablecido. Estas normas tuvieron origen en las Good Manufacturing Practices (GMP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Food and Drug Administration USA (FDA). Todas ellas ayudan a los fabricantes a cumplir con los requisitos de las GMP para medicamentos y productos biológicos estériles que utilizan procesamiento aséptico; esto describiendo los procedimientos

y prácticas que ayudan a que la instalación de medicamentos estériles cumpla con los requisitos de GMP.<sup>8, 9</sup>

Con ello, todos los grupos relacionados con la fabricación de inyectables deben colaborar para cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) en cada una de sus ramas:

### **3.5.1 Personal**

De todas las fuentes potenciales de contaminación microbiológica y de partículas en un producto estéril, las personas son la principal. Por lo tanto, cualquier acción que pueda hacerse para reducir los niveles de contaminación por parte del personal mejorará la garantía de esterilidad de las formas de dosificación estériles. Por supuesto que la solución definitiva para eliminar esta importante fuente de contaminación es descartar completamente cualquier contacto de las personas con el producto que está siendo fabricado; sin embargo, hoy día esto no es completamente posible, por tanto, el control de la contaminación por parte de las personas seguirá siendo el mayor reto a la hora de garantizar la esterilidad del producto.<sup>13</sup>

La implementación y el mantenimiento de los Sistemas de Gestión de la Calidad (SGC) y la correcta fabricación de los medicamentos dependen en primera instancia de las personas que intervienen en los procesos; por ello, el desempeño del personal que participe en la elaboración de medicamentos estériles en la industria farmacéutica debe de ser el principal foco de atención. A menudo, se requiere que el operador realice actividades de precisión (por ejemplo, configuración del equipo de llenado a partir de sus piezas individuales) sin la introducción de microorganismos en cualquiera de los productos, debido a esto es importante contar con la calificación y experiencia necesaria para el desempeño de las actividades implicadas en esta área para el mantenimiento de la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos. Por consiguiente, debe recibir inducción en BPF y SGC desde el momento de su contratación, adiestramiento en las actividades que va a realizar y capacitación continua, para que no existan lagunas ni superposiciones de actividades.<sup>8, 11, 15</sup>

Es de suma importancia que el personal reconozca que es uno de los principales factores que ponen en riesgo la calidad del producto, al ser la principal fuente productora de partículas; por ello, deben establecerse programas de capacitación continua en prácticas de higiene, seguridad e indumentaria del personal que ingresa a las áreas asépticas para la fabricación de los productos, de igual manera debe cumplir con los más altos estándares de técnica aséptica en todo momento; para ello el personal debe monitorearse periódicamente al trabajar en las zonas limpias. De hecho, la formación del personal debe centrarse en los siguientes temas: <sup>13, 15, 16, 17</sup>

1. Minimizar y eliminar las fuentes de contaminación <sup>13</sup>
  - a. Calidad del aire
  - b. Limpieza/desinfección/esterilización
  - c. Factores personales
    - i. Criterios de selección
    - ii. Requisitos para controlar la contaminación
    - iii. Procedimiento de vestimenta
    - iv. Técnicas asépticas
2. Pruebas objetivas
3. Pruebas prácticas
  - a. Prueba de vestimenta
  - b. Prueba microbiológica
4. Capacitación correctiva
5. Comprender lo que la FDA evalúa al inspeccionar la formación del personal y el procesamiento aséptico

## GENERACIÓN DE PARTÍCULAS EN FUNCIÓN AL MOVIMIENTO DEL PERSONAL

Movimiento corporal	Número de partículas por minuto <0.3 µm
De pie o sentado sin moverse	100,000
Sentado con movimientos leves de cabeza, manos o brazos	500,000
Sentado con movimientos moderados de cuerpo, brazos y pies	1,000,000
De pie	2,000,000
Caminando lento (3 km/h)	5,000,000
Caminando (6 km/h)	7,500,000
Caminando (10 km/h)	10,000,000
Ejercitándose	15,000,000-30,000,000

**Tabla 1. Generación de partículas en función al movimiento del personal.<sup>18</sup>**

Existen diversos factores que influyen directamente en el grado potencial de contaminación por trabajo del personal en un área aséptica, por esta razón el personal seleccionado debe ser limpio, ordenado y confiable, tener buen estado de salud y libre de condiciones dermatológicas que puedan aumentar la carga microbiana. En caso de mostrar síntomas de un resfriado, alergias o enfermedades similares, no deberían de permitirse en la zona aséptica hasta que se haya completado su recuperación.<sup>13</sup>

Los factores que influyen en el grado de contaminación potencial de una persona que trabaja en un área limpia se presentan a continuación:

- **Baño diario**

Se pueden remover microorganismos con el baño diario; sin embargo, incrementa el número de partículas no viables emitidas por el cuerpo, debido a que se remueve la capa grasa externa de la piel y esto causa desprendimiento de células escamosas del cuerpo; por lo que es necesario que se espere un tiempo de 2 horas posteriores a la ducha para que la piel recobre sus características usuales.<sup>13</sup>



Por lo tanto, es recomendable que el personal que trabaja en las áreas asépticas tome la ducha 2 horas antes de ingresar al área con el fin de reducir el esparcimiento de partículas emitidas por el cuerpo posterior a la ducha.<sup>13</sup>

- **Higiene personal**

Incluye el baño diario, lavado de cabello, rasurado facial, limpieza de uñas, ropa limpia; con el fin de minimizar la carga de partículas viables y no viables.<sup>13</sup>

- **Vestimenta**

Cuando hay fricción entre la ropa y la piel, se incrementa la emisión de desprendimiento bacteriano proveniente de ella. Por consiguiente, el tipo de vestimenta del personal y su calidad serán conforme al proceso y al grado de la zona de trabajo. La vestimenta utilizada para áreas asépticas deberá llevarse de forma que proteja el producto de los contaminantes descargados por el cuerpo, impidiendo de este modo su entrada en el entorno de producción.<sup>13, 19</sup>

En general el uniforme aséptico consta de un overol, escafandra para cubrir la cabeza por completo, lentes de seguridad para cubrir los ojos, zapatos especiales y guantes estériles. Aunque el uso de estos uniformes evita que las partículas desprendidas por el personal contaminen las zonas en las que trabajan, existe un problema en el proceso de vestido aséptico debido a que el personal no cuenta con la técnica adecuada de vestido para evitar que el uniforme sea contaminado por el mismo. Aunque no existe un proceso universal para el vestido aséptico, existen errores comunes que ocurren en el procedimiento de vestido, por ejemplo:<sup>13</sup>

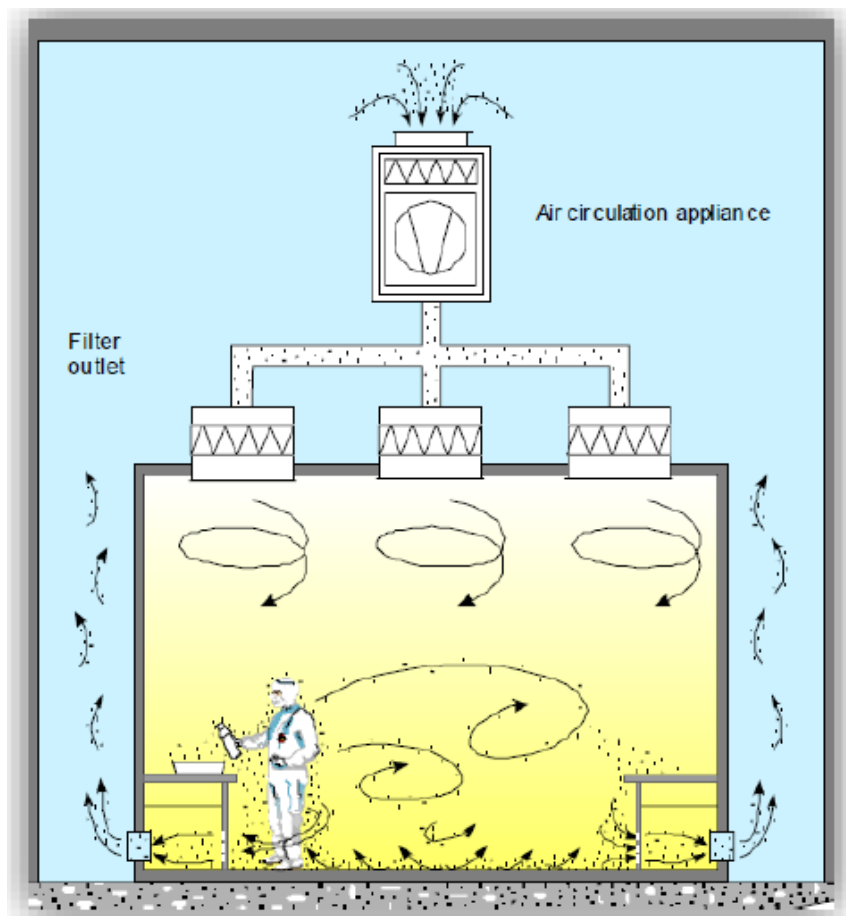
- Falta de seguir el procedimiento adecuado de vestimenta, por ejemplo, secuencia incorrecta al colocarse los componentes de la vestimenta
- Mal lavado de manos
- El cabello no está completamente cubierto
- La piel queda expuesta entre manos enguantadas y la manga del uniforme
- Alguna parte de la prenda se deja caer al suelo, y no se reemplaza
- El personal toca partes de su cuerpo expuesto con las manos enguantadas y no se sanitiza los guantes

- La escafandra no cubre completamente la cara
- **Comportamiento del personal**

La contaminación del aire está relacionada con el número de personas que laboran en el área, de la limpieza del área y las actividades que se realizan en la misma. Por consiguiente, las actividades que producen turbulencia y el aumento de partículas incluyen hablar, movimientos corporales, y cualquier actividad que interrumpa el flujo de aire laminar.<sup>13</sup>

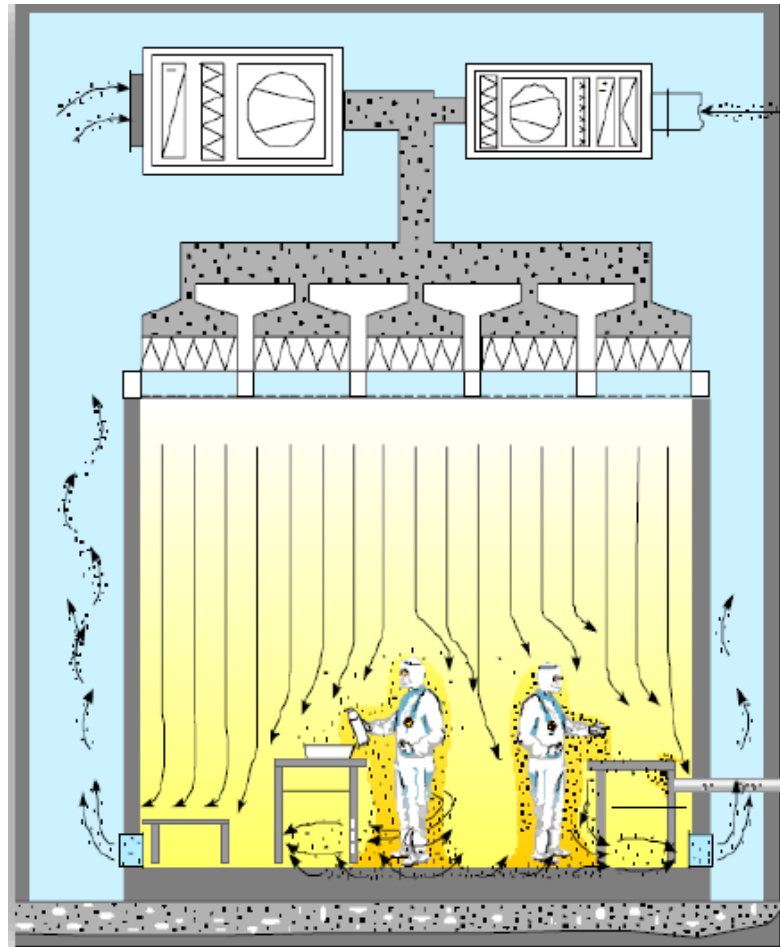
Con ello, algunas de las técnicas destinadas a mantener la esterilidad de superficies y medio ambiente por parte del personal incluye: <sup>18</sup>

- Movimientos lentos y controlados



**Figura 3. Generación de turbulencia por movimiento.<sup>18</sup>**

- Mantener el cuerpo fuera de la trayectoria de flujo de aire unidireccional



**Figura 4. Interrupción de flujo unidireccional por parte del personal.<sup>18</sup>**

- Comunicación y manipulación correctas y necesarias para no comprometer la esterilidad del producto
- Control adecuado del vestido aséptico
- Programa de capacitación del personal

## CAPACITACIÓN Y CALIFICACIÓN DEL PERSONAL QUE LABORA EN ÁREAS ASÉPTICAS

1. Formación previa. Seguridad Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) Buenas Prácticas de Documentación (BPD) Técnicas de vestido aséptico Buenas Prácticas de Higiene
2. Generalidades en prácticas asépticas Conceptos básicos de aire de flujo laminar Técnicas y procedimientos asépticos Conocimientos de áreas asépticas Diseño de áreas asépticas Procesamiento aséptico Uso de lentes de seguridad Sanitización de áreas asépticas Monitoreo ambiental en áreas asépticas
3. Técnicas asépticas específicas Conocimientos de uniformes asépticos Técnicas de vestido aséptico Calificación de la técnica de vestido con evaluaciones microbiológicas Llenado simulado

**Tabla 2. Ejemplo de un programa de formación para el personal que trabaja en área aséptica.**<sup>13</sup>

### 3.5.2 Área de fabricación

Las áreas de fabricación (pisos, paredes, techos y todo el equipo asociado) deben ser diseñados, construidos y operados apropiadamente para la producción de un producto estéril y con el nivel de calidad para asegurar su seguridad y eficacia. Las regulaciones de BPF tienen varias declaraciones con respecto a los requisitos de las instalaciones, pero dos se aplican en particular a las instalaciones de productos estériles:<sup>13</sup>

1. Debe de haber áreas de operación separadas o definidas para prevenir la contaminación en el procesamiento aséptico, así como un suministro de aire filtrado a través de filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air) bajo presión positiva, sistemas para monitorear el medio ambiente y el mantenimiento del equipo utilizado para controlar las condiciones asépticas.
2. Equipo para el control adecuado de la presión del aire, microorganismos, polvo, humedad y temperatura.

En general los componentes de un producto estéril fluyen desde el almacén, después de su liberación a la zona de producción como en el caso de los ingredientes de la fórmula, o a la zona de apoyo de materiales como en el caso de los contenedores y equipos. Después de un tratamiento adecuado en estas áreas, los componentes fluyen hacia la zona aséptica para el llenado del producto en recipientes adecuados. Desde allí el producto pasa a la zona de cuarentena donde se mantiene hasta que se hayan cumplido todas las condiciones necesarias, se revisa el registro de lotes y se comprueba que el producto cumple con las especificaciones para su autorización; finalmente pasa a una inspección final y liberación para el embarque.<sup>13</sup>

La clave en el diseño de productos estériles es garantizar el movimiento unidireccional de los equipos, materiales y personal, eliminando cualquier cruce de equipos limpios y sucios y minimizando el movimiento de ida y vuelta de ambientes no controlados a ambientes controlados. La contaminación se debe evitar en cualquier operación mediante el diseño adecuado de la instalación en que será elaborado el producto. Esto incluye:<sup>1</sup>

- Materiales, personal, y otros flujos que provocan contaminación cruzada
- Protección adecuada del entorno, incluida la temperatura, humedad y control de polvo
- Disposición de las operaciones de manera que los contaminantes potenciales se minimicen en las áreas de preparación y procesamiento
- Áreas separadas y dedicadas para limpieza, tratamiento de residuos y actividades similares

- Espacio suficiente para las operaciones en su interior, incluido el acceso para limpieza, operación y mantenimiento

Por consiguiente, la zona de producción debe de ser un recinto aislado del exterior, con suficiente espacio para que se distribuyan las áreas y se ordenen los equipos de manera que las operaciones de producción se puedan desarrollar siguiendo un orden y manteniendo los niveles de limpieza requeridos.<sup>8</sup>

Dentro de la zona de producción, la fabricación de productos estériles debe realizarse en las llamadas zonas limpias, en las cuales debe asegurarse que el ingreso a ellas de personal, materiales y/o equipo se lleve a cabo a través de esclusas con el fin de no afectar la limpieza del área. Estas áreas deben de mantenerse con altos estándares de limpieza y suministro de aire filtrado de calidad, es decir, aire regulado con un cierto límite de partículas permitidas.<sup>20</sup>

Las zonas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican según las características requeridas del entorno, ya que cada operación de fabricación exige un grado adecuado de limpieza, ya sea en estado de “funcionamiento” cuando la instalación está funcionando en la forma definida de trabajo y con el número de personas definidas trabajando, o de “reposo” que es aquella en la que la instalación está completa y operativa, con los equipos de producción pero sin que el personal esté presente.<sup>20</sup>

Las zonas limpias deben clasificarse según la International Organization for Standardization ISO 14644-1 de acuerdo al número de partículas totales por unidad de volumen, que son significativas porque pueden entrar en el producto como un contaminante extraño, y de igual manera pueden contaminarlo biológicamente actuando como vehículo de microorganismos.<sup>21</sup>

Clase	Número de Partículas por metro cúbico					
	0.1µm	0.2µm	0.3µm	0.5µm	1.0µm	5.0µm
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4		
ISO 3	1,000	2337	102	35	8	
ISO 4	10,000	2370	1020	352	83	
ISO 5	100,000	23700	10200	3520	832	29
ISO 6	1,000,000	237000	102000	35200	8320	293
ISO 7				352000	83200	2930
ISO 8				35200000	832000	29300
ISO 9				35200000	83200000	293000

**Tabla 3. Clasificación de áreas de acuerdo a ISO 14644-1.<sup>21</sup>**

Por otro lado, en el Apéndice A de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, clasifica las zonas limpias para la fabricación de productos estériles de acuerdo a su uso y características físicas ambientales mínimas necesarias, en donde señala los parámetros más importantes para la fabricación de los medicamentos, entre ellos el número de partículas no viables permitidas por metro cúbico en condiciones de funcionamiento o reposo y su frecuencia mínima de monitoreo, el número de Unidades Formadoras de Colonia (UFC) por metro cúbico y su frecuencia de monitoreo, de igual manera la velocidad y cambios de aire por hora, eficiencia de los filtros a utilizar de acuerdo a los requerimientos del área, presión diferencial, temperatura y humedad relativa de cada tipo de área y vestimenta adecuada del personal.<sup>15</sup>

Clasificación de Áreas de Fabricación										
Clasificación	Ejemplos de Procesos	Número máximo permitido de partículas totales/ Metro cuadrado		Frecuencia de Monitoreo	Partículas viables		Presión diferencial y Flujo de aire	Cambios de aire (mínimos) por hora	Temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones estaticas/ dinámicas			(UFC)	Frecuencia de monitoreo				
		≥ 0.5 μ	≥ 5 μ							
ISO- Clase 5	Llenado aséptico, Operaciones asépticas, Muestreo, pesado y surtido de insumos estériles	3 520/3 520	29/29	CONTINUO/Durante todo el proceso de llenado	≤ 1/m <sup>3</sup> y ≤ 1/ placa b y ≤ 1/ huella c	CONTINUO/Durante todo el proceso de llenado	≥ 15 Pa con respecto a cuartos adyacentes, aplicando un concepto de cascada d	N/A	18°C a 25°C 65% HR g	Overol, escafandra, goggles, cubrezapatos y guantes esteriles para área aséptica
ISO- Clase 6	Entorno a ISO-Clase 5 para productos que no llevan esterilización terminal. Esclusas a cuartos de llenado. Vestidores para áreas ISO-Clase 5.	35 200/3 520 0000	293/293	C/ 3 meses	≤ 10/m <sup>3</sup> y ≤ 5/ placa b y ≤ 5/ huella c	Diaria/Turno de Producción	≥ 15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada.	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en ISO- Clase 5
ISO- Clase 7	Llenado de productos con esterilización terminal. Preparación de Soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema contenedor cierre. Entorno de Iso clase 5 para productos que llevan esterilización terminal. Almacenamiento de accesorios para formas farmacéuticas esteriles.	352 000/ 3 520 0000	2930 /29 300	C/ 6 meses a excepción de llenado de soluciones con esterilización terminal que se realice C/ 3 meses e	≤ 100/m <sup>3</sup> y ≤ 50/ placa b	Semanalmente	≥ 10 Pa .	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubre bocas y guantes.
ISO- Clase 8	Entorno a ISO-Clase 7 Cuartos de aisladores, Cuartos incubadores y de refrigeración ( localizadas en áreas de producción). Preparación y envasado de formas farmacéuticas no estériles. Muestreo, pesado y surtido de insumos no	3 520/ N/A	29 300 /N/A	C/ 6 meses	≤ 200 /m <sup>3</sup> y ≤ 100/ placa b	Mensualmente	≥ 5 Pa Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos	10 a 20	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubre bocas y guantes
ISO- Clase 9	Acondicionamiento secundario	35 200 000/ N/A	293 000 / N/A	Anualmente	N/A	Anualmente	Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas	N/A	18 °C a 25 °C	Uniforme de planta limpio; cabello cubierto.

Tabla 4. Clasificación de áreas de fabricación de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2015.<sup>1</sup>



### 3.5.2.1 Área aséptica

Se define como el área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.<sup>15</sup>

Por otra parte, la ISO 13408-1 la define como el conjunto de zonas de una planta farmacéutica destinada a la preparación y dosificación de medicamentos que deben administrarse al paciente en forma estéril y que no pueden ser esterilizados de forma terminal.<sup>22</sup>

La preparación de productos inyectables se realiza en las llamadas áreas críticas (ISO clase 5), que son entornos en donde las medidas de control ambiental han sido tomadas para eliminar los microorganismos. En esta área el producto esterilizado, recipientes y cierres están expuestos a las condiciones ambientales, que deben ser diseñadas para mantener la esterilidad del producto. Las actividades realizadas en estas áreas incluyen manipulaciones de materiales estériles antes y durante las operaciones de llenado y cierre.<sup>9</sup>

Un aspecto importante dentro de estas áreas es el contenido de partículas, por lo que las condiciones están dadas por la utilización de aire tomado del medio ambiente a través de filtros HEPA, que son fabricados de fibras de vidrio densamente compactados, estructuradas y arregladas de tal forma que atrapan partículas y otros contaminantes. Los filtros HEPA poseen un 99.99% de eficacia y eliminan partículas de 0.3 µm generadas en el aire.<sup>18</sup>

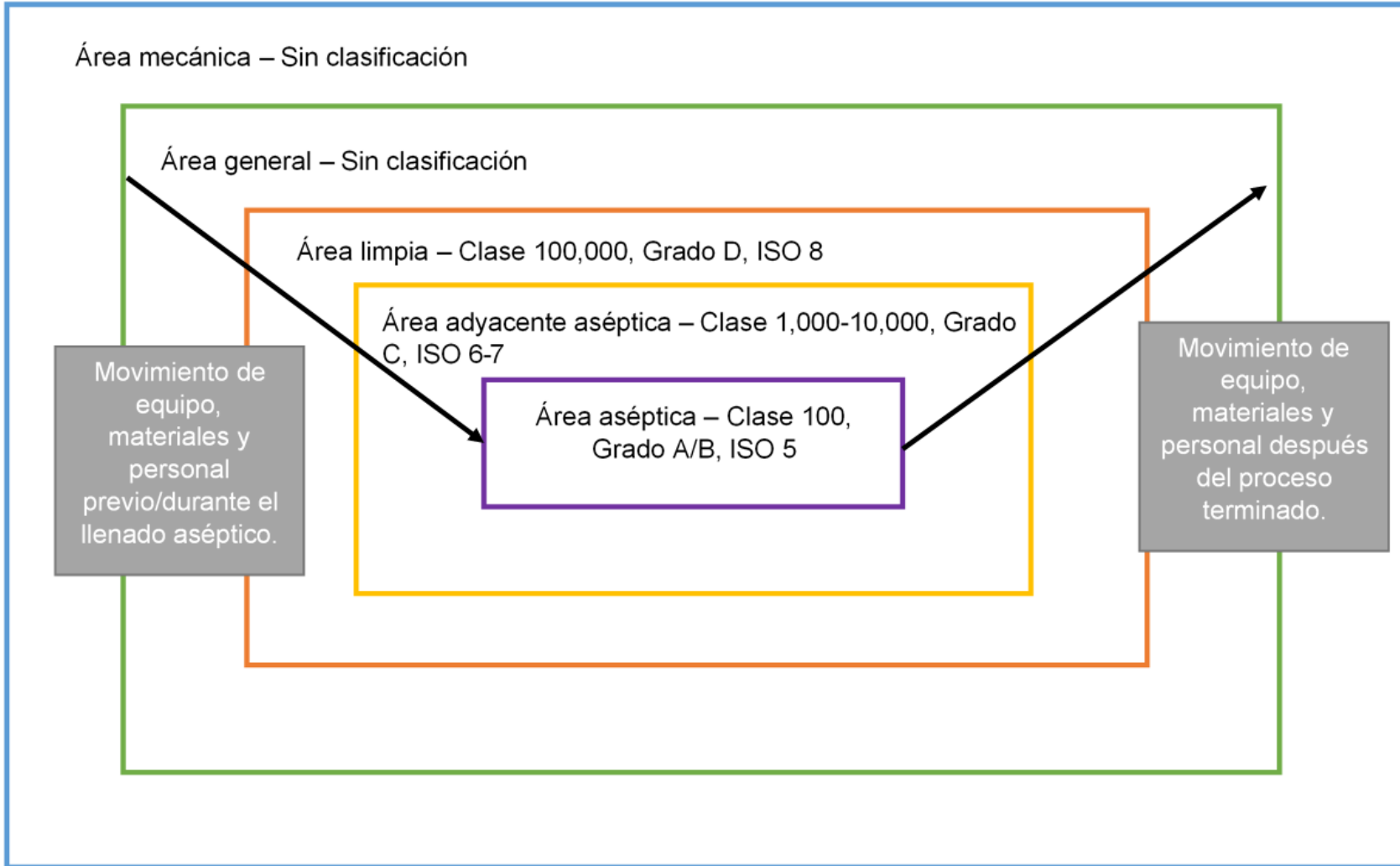


Figura 5. Plano de planta genérico de una instalación de fabricación de formas de dosificación estériles.<sup>18</sup>

## CAPÍTULO IV. GESTIÓN DE RIESGOS

### 4.1 Generalidades

La industria farmacéutica se encuentra en constante actualización con la finalidad de mejorar sus productos y poder entregar al consumidor final artículos de calidad que garanticen su funcionalidad. Por ello se implementan herramientas a nivel internacional que permiten una mejora continua; entre ellas se encuentra la última actualización de la NOM-059-SSA1-2015 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos” en donde se integró el numeral 6 “Gestión de Riesgos de Calidad” como uno de los requisitos para los establecimientos de giro farmacéutico, implementando que cuenten con un sistema que les permita identificar, mitigar y controlar los riesgos potenciales en sistemas, operaciones y procesos que se pueden generar en una línea de fabricación afectando la calidad del producto.<sup>23</sup>

En la NOM-059-SSA1-2015 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos” se establecen los siguientes puntos:<sup>15</sup>

- El establecimiento debe contar con un Sistema de Gestión de Riesgos de Calidad que asegure de forma científica y sistemática las acciones para identificar, mitigar y controlar las fallas potenciales en los sistemas, operaciones y procesos que afecten la calidad de los productos
- La metodología para el análisis de riesgo en los sistemas, las operaciones y los procesos deberán estar sustentados en herramientas de análisis comprobadas que aseguren la gestión efectiva y lógica de las prioridades y estrategias para la gestión de riesgos de calidad
- Debe existir un conjunto de procedimientos que evidencie la implementación, capacitación y calificación del personal encargado del Sistema de Gestión de Riesgos de Calidad y su aplicación
- Las valoraciones de riesgo realizadas deberán ser documentados de forma tal que sean la base para la elaboración del Plan Maestro de Validación, así como la evidencia técnica para las desviaciones y cambios críticos de sistemas, operaciones y procesos y ser el soporte de evaluación de acciones preventivas y correctivas

- Deberá existir un método eficiente de comunicación que asegure que el análisis y acciones documentadas en la metodología de riesgo es del conocimiento de la organización como parte del Sistema de Gestión de Calidad
- Se debe establecer la verificación continua del resultado del proceso de Gestión de Riesgos de Calidad que garanticen su vigencia y la robustez del Sistema de Gestión de Calidad

La gestión de riesgos para la calidad es un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos asociados al impacto que puede tener cualquier tipo de acción a la calidad del medicamento a través de su ciclo de vida. El principal objetivo en este proceso es reducir el impacto potencial de aquellos acontecimientos negativos para así aprovechar al máximo las oportunidades de mejora, aumentando la comprensión del proceso y ofreciendo un producto seguro y eficaz al consumidor final.<sup>24,25</sup>

Para realizar una correcta implementación de la gestión de riesgos es necesario contar con métodos documentados, claros y reproducibles, basados en el conocimiento sobre la evaluación de la ocurrencia, severidad y detección del riesgo. Hacer uso de las herramientas de gestión de riesgos con la finalidad de transferir el riesgo a otra parte, evadirlo, reducir los efectos negativos y aceptar algunas o todas las consecuencias de un riesgo en particular del proceso. Estas actividades tienen que ser llevadas a cabo por un equipo interdisciplinario en el que se incluyan expertos de todas las áreas que van a ser evaluadas, así como el personal con experiencia en gestión de riesgos. La toma de decisiones se lleva a cabo por responsables dentro del equipo, que se encargan de coordinar a los diferentes departamentos, de disponer de los recursos necesarios y de asegurar que existe un procedimiento definido, utilizado y revisado para la gestión de riesgos.<sup>26,27</sup>

Al hacer uso adecuado de la gestión de riesgos se asegura la calidad del producto, así como se promueve la utilización eficiente de los recursos; también puede facilitar, pero no obviar, la obligación del sector para cumplir con los requisitos

regulatorios y no sustituye las comunicaciones adecuadas entre la industria y los reguladores.<sup>25, 27</sup>

## 4.2 ¿Qué es riesgo?

Un riesgo se define como la combinación de la probabilidad de un suceso y sus consecuencias; es decir, es la posibilidad que existe de que el objeto analizado sufra algún daño que perjudique, deteriore o exponga la calidad que hay inherente al proceso.<sup>28</sup>

Existen dos componentes claves en la palabra “riesgo”:<sup>28</sup>

1. La probabilidad de que ocurra el daño.
2. La severidad del daño.

Para manejar de manera correcta el riesgo se deben considerar y determinar los dos componentes: la probabilidad (posibilidad) de ocurrencia (PROB) y la severidad (SEV), es decir que tan intenso o grave sería el daño si se presenta.<sup>28</sup>

En la fabricación de productos farmacéuticos el riesgo representa un gran impacto en la calidad de estos, por ello la gestión de riesgos debe de emplearse en todo el ciclo de vida del producto para garantizar la calidad en todo el proceso y no solo en una etapa.

## 4.3 Gestión de riesgos de calidad farmacéutica

La guía International Council for Harmonisation, ICH Q9, contiene principios y ejemplos de herramientas utilizadas en la gestión de riesgos para la calidad, las cuales pueden emplearse en cualquier aspecto de la calidad farmacéutica, desde el desarrollo, producción, distribución, procesos de inspección y revisión de fármacos, medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos a través de todo su ciclo de vida, así como el uso de materias primas, disolventes, excipientes y materiales de acondicionamiento.<sup>27</sup>

Fundamentalmente la gestión de riesgos para la calidad se basa en dos principios:

27

- La evaluación de los riesgos para la calidad debe basarse en conocimientos científicos y ha de estar ligada en última instancia a la protección del paciente
- El nivel de esfuerzo, de detalle y el volumen de documentación que suponga el proceso de gestión de riesgos para la calidad ha de estar en relación con el nivel de riesgo

Según la ICH Q9 el proceso general de gestión de riesgos se divide en tres segmentos, basados en la ejecución de distintas herramientas que permiten valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que pueden afectar a la calidad de un medicamento.

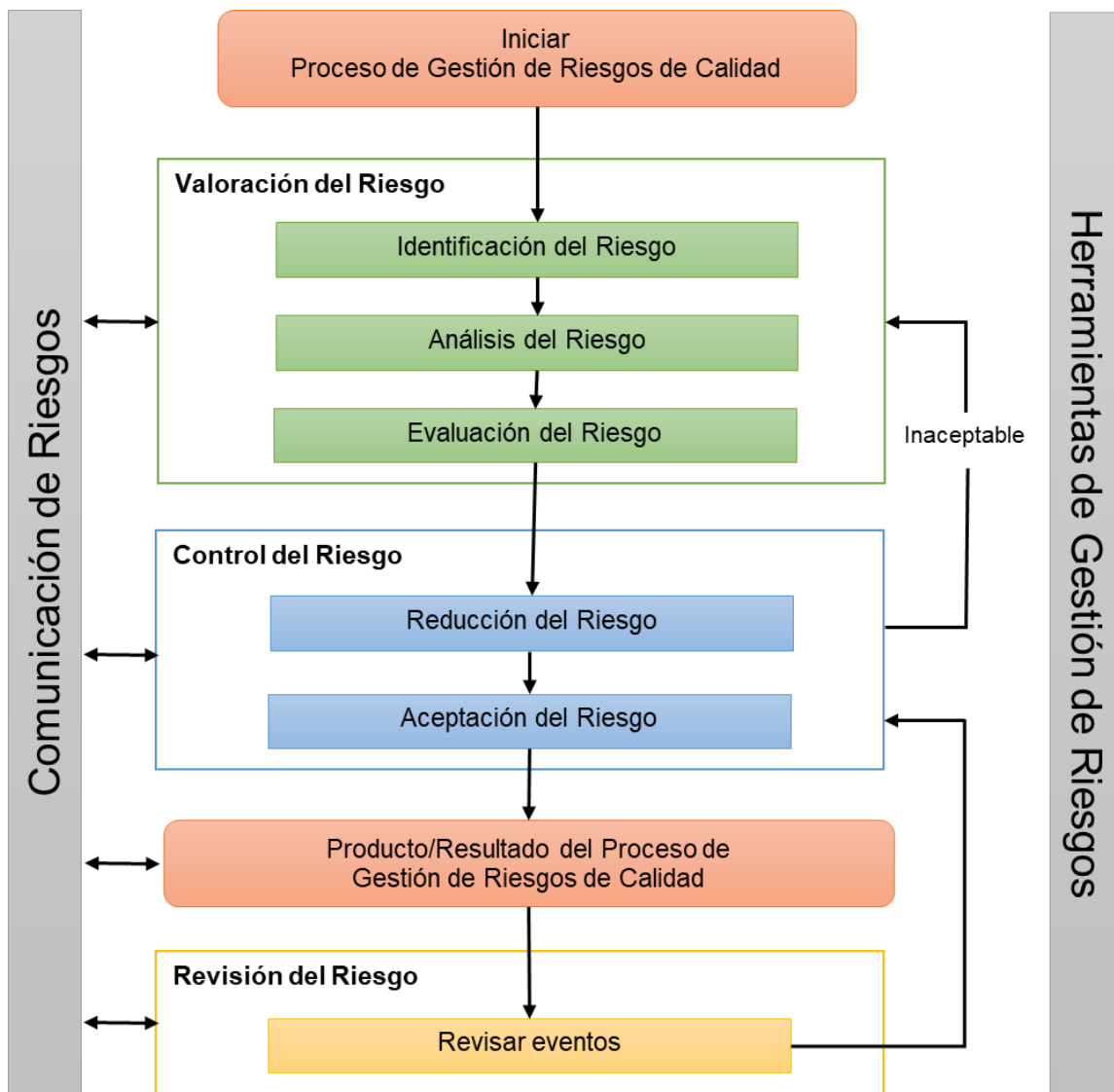


Figura 6. Proceso de Gestión de Riesgos. ICH Q9 Quality Risk Management.<sup>27</sup>

Para llevar a cabo el inicio y la planificación del proceso de gestión de riesgos se incluyen los siguientes pasos: <sup>27</sup>

1. Definir el problema y/o el riesgo, identificando el potencial de ese riesgo.
2. Recopilar los antecedentes y/o datos acerca del riesgo, con el objetivo de evaluar el daño o el impacto sobre la salud que sean relevantes para la fase de valoración del riesgo.
3. Identificar un líder y recursos necesarios para eliminar el riesgo.
4. Definir el proceso de gestión de riesgos haciendo uso de un cronograma y los documentos que se crearán para cada una de las tomas de decisiones.

#### **4.4 Valoración del riesgo**

En primer lugar, aparece la valoración del riesgo que inicia al identificar los riesgos, analizarlos y evaluarlos, ya que una vez identificado el riesgo se podrá definir la herramienta adecuada para llevar a cabo la gestión de riesgos. Las herramientas utilizadas para analizar el riesgo deben estar fundamentadas en contestar las siguientes preguntas: <sup>27</sup>

1. ¿Qué podría ir mal?
2. ¿Cuál es la probabilidad de que vaya mal?
3. ¿Cuál es la severidad del riesgo?

Esta es la etapa más crítica y de mayor trascendencia, debido a que, al no contar con este paso, la orientación del proceso sería ineficiente y no se tendría una dirección clara para conocer y catalogar los riesgos a analizar. Por ello, para realizar una correcta valoración del riesgo se deben seguir tres etapas fundamentales que a continuación se definen:

##### **4.4.1 Identificación del riesgo**

La etapa fundamental de la valoración del riesgo es la identificación, en la cual se detecta lo que podría suceder, las situaciones que podrían existir y afectar el logro de los objetivos de un sistema u organización. La identificación del riesgo es el objetivo de toda la evaluación a realizar ya que un riesgo no identificado no va a ser considerado en análisis posteriores y puede ser crítico; por lo tanto, es muy

importante definir en esta etapa la verdadera preocupación con la que se pretende aplicar la gestión de riesgos, debido a que dependiendo de esto se encontrará una salida congruente y lógica al riesgo identificado. Esta etapa da lugar a contestar a la pregunta ¿Qué podría ir mal?, para ello se utiliza de forma sistemática la información necesaria para identificar los peligros asociados al riesgo a analizar. La información se puede recopilar de datos históricos, análisis teóricos, opiniones documentadas y cuestiones de las partes implicadas.<sup>27, 28, 29</sup>

Para contestar la pregunta se deben considerar los siguientes elementos:<sup>28</sup>

- a) Objetivo: Qué se pretende hacer y/o cual es el resultado esperado, para ello responde a alguna de las preguntas ¿Qué quiero y por qué?, ¿En cuánto tiempo lo quiero y para qué? y ¿Cómo lo quiero?
- b) Factores impactados: Consumidor final, Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) o requisitos regulatorios aplicables.
- c) Qué está implicado: Sistemas, procesos, lotes, instalaciones, equipos, etc.
- d) Alcance (límites): La situación generada (es un hecho ya) o que podría generarse (podría suceder).

Una vez contestada la pregunta será más fácil:<sup>28</sup>

- Identificar la herramienta que se ajuste a la situación dada
- Determinar si se están asumiendo hechos no comprobados
- Reconocer antecedentes, información preliminar o datos de riesgos potenciales relevantes
- Seleccionar al grupo de personas que puedan ayudar a la toma de decisiones o recursos para resolver la situación que se está llevando

#### **4.4.1.1 Herramientas de gestión de riesgos**

Enseguida de haber definido la pregunta de identificación de riesgo, un paso clave en la ejecución de la gestión de riesgos es elegir o desarrollar una herramienta apropiada, basándose en el conocimiento existente sobre la evaluación de la probabilidad, severidad y, en ocasiones, la capacidad de detección del riesgo.<sup>28</sup>



Las herramientas de gestión de riesgos, se emplean en la búsqueda y evaluación de escenarios que pueden representar un impacto adverso tanto en un proceso, producto, instalación o personal; y con ello, identificar los escenarios de mayor riesgo para emitir acciones de recomendación inclinadas a minimizar dichos riesgos.

Los aspectos que se deben considerar para elegir la herramienta correcta para realizar la gestión de riesgos son:<sup>28</sup>

- a) Tener en cuenta que las herramientas a utilizar pueden ser diseñadas o desarrolladas por cada organización siempre y cuando se puedan aplicar a los riesgos a evaluar, y que estén fundamentadas.
- b) El personal que participe debe estar capacitado en cómo se utiliza la herramienta seleccionada.
- c) Saber la naturaleza y complejidad de la herramienta de riesgo a emplear.
- d) Tener presente que algunas herramientas se pueden combinar.

El uso de las herramientas puede ser comprendida con varios grados de profundidad y detalle, utilizando uno o varios métodos, que van desde lo simple a lo complejo.<sup>29</sup>

Los aspectos generales que deben cumplir estas técnicas son:<sup>29</sup>

- Ser justificables y apropiadas a la situación o sistema bajo consideración
- Proporcionar resultados para mejorar el entendimiento de la naturaleza del riesgo y como puede ser tratado
- Deben ser trazables, repetibles y verificables

Algunas de las herramientas sencillas que se pueden utilizar para llevar a cabo la gestión de riesgos mediante la organización de datos y facilitando la toma de decisiones son:

- Diagramas de flujo
- Listados de verificación
- Diagramas de procesos
- Diagramas de causa-efecto

- Diagramas de Pareto
- Histogramas

Por otro lado, se encuentran metodologías más complejas, entre ellas están:

**Tabla 5. Herramientas avanzadas de la Gestión de Riesgos.**<sup>27, 28, 29</sup>

Herramienta	Descripción	Aplicaciones
<b>FMEA</b> (Failure Mode and Effects Analysis/Análisis Modal de Fallos y Efectos).	<p>Proporciona información sobre los fallos que pueden acontecer un proceso y sus posibles efectos en las salidas del proceso y/o en el desempeño del producto o sus resultados.</p> <p>Después de haber identificado los modos de falla, se debe establecer una acción para reducir el riesgo: eliminar, contener, reducir o controlar las fallas potenciales.</p> <p>Es una poderosa herramienta para resumir los modos de falla importantes, los factores que causan esas fallas y la probabilidad de los efectos de esas fallas.</p>	<p>Puede ser aplicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resumir los riesgos de una operación</li> <li>- Priorizar los peligros para la adquisición de conocimientos acerca de los riesgos implicados</li> <li>- Supervisar la eficacia de las actividades del control de riesgo</li> <li>- Identificar los pasos de alto riesgo o parámetros críticos</li> <li>- Se puede aplicar a equipos o instalaciones utilizadas para la evaluación de manufactura y sus efectos en el producto y/o proceso</li> <li>- Los resultados del FMEA pueden ser usados como base para el diseño, para posteriores análisis o para una orientación de recursos</li> </ul>
<b>FMECA</b> (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis/Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad).	<p>Es una herramienta similar a FMEA, sin embargo, FMECA tiene la particularidad de que permite calificar los modos de falla con base en su importancia o criticidad. Se integra una investigación del grado de severidad, probabilidad de ocurrencia y detectabilidad para identificar los puntos donde se requieren acciones preventivas adicionales para minimizar riesgos.</p>	<p>Áreas potenciales de uso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Procesos de manufactura</li> <li>- Definición de especificaciones</li> <li>- El resultado es un score relativo del riesgo para cada modo de falla, el cual se puede utilizar para clasificar los riesgos y modos de falla</li> </ul>
<b>FTA</b> (Fault Tree Analysis/Análisis por Árbol de Fallos)	<p>Es un método que asume fallas en la funcionalidad del producto y/o proceso. Es una técnica</p>	<p>Áreas potenciales de aplicación:</p>

	<p>deductiva que se centra en una falla y proporciona un método para identificar las causas que han producido dicha falla.</p> <p>Para el tratamiento del riesgo identificado, se hace uso de un modelo gráfico que muestra las distintas combinaciones de las múltiples causas de fallo mediante la identificación de cadenas causales.</p> <p>El resultado se representa en forma de árbol.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para establecer los patrones de una causa raíz de la falla</li> <li>- Se puede emplear para investigar quejas y desviaciones con el propósito de conocer la causa raíz y asegurar que las mejoras van a resolver el problema</li> <li>- Es un método efectivo para evaluar como diversos factores pueden afectar a una determinada falla</li> <li>- El resultado incluye una representación visual de los tipos de falla</li> </ul>
<p><b>HACCP</b> (Hazard Analysis and Critical Control Points/Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control).</p>	<p>Es una herramienta proactiva, sistemática y preventiva, la cual aplica principios técnicos y científicos para analizar, evaluar, prevenir y controlar los riesgos debidos al diseño, desarrollo, producción y utilización de los productos.</p> <p>Proporciona una estructura para identificar los riesgos y poner controles en las partes relevantes del proceso para proteger contra los peligros y mantener la confiabilidad en la calidad y seguridad del producto.</p>	<p>Áreas potenciales de aplicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se puede utilizar para identificar riesgos asociados a peligros químicos, físicos y biológicos</li> <li>- Es más útil cuando el producto y el proceso son suficientemente conocidos para apoyar la identificación de los puntos críticos de control</li> <li>- El resultado es la información que facilitará los puntos críticos a monitorear en el ciclo de vida del producto</li> </ul>
<p><b>HAZOP</b> (Hazard and Operability Study/Análisis de Peligros de Operatividad)</p>	<p>Es una técnica basada en una teoría que asume que los acontecimientos de un riesgo son causados por desviaciones en el diseño o en el funcionamiento.</p> <p>Se basa en una lluvia de ideas para identificar los peligros usando las llamadas “palabras guía”, que preguntan como la intención del diseño o las condiciones de operación pueden no ser alcanzadas en los pasos de diseño, proceso, procedimiento o el sistema.</p>	<p>Áreas de aplicación potenciales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se puede aplicar a los procesos de fabricación, incluyendo la producción y la formulación, equipos e instalaciones para principios activos y medicamentos</li> <li>- Para evaluar peligros de seguridad del proceso</li> <li>- La salida o resultado es una lista de las operaciones críticas para la gestión de riesgos</li> </ul>
<p><b>PHA</b> (Preliminary Hazard Analysis/Análisis Preliminar de Peligros)</p>	<p>Es una herramienta que se basa en la aplicación de experiencias anteriores o de conocimiento de un peligro o de la falla para identificar peligros futuros; así</p>	<p>Áreas potenciales de aplicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilizado tempranamente en el desarrollo de un proceso,</li> </ul>

	como para estimar su probabilidad de ocurrencia para una actividad, instalación, producto o sistema dado.	producto o diseño de la instalación - Precursor de otras gestiones de riesgo más detalladas - Se utiliza cuando hay poca información disponible
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Existen diversos factores implicados en la selección de la mejor herramienta de gestión de riesgos, tales como la disponibilidad de recursos (habilidades, experiencia, capacidad y competencia del equipo encargado de la gestión de riesgos, restricciones de tiempo o recursos en el sistema, presupuesto disponible y recursos externos), naturaleza y grado de incertidumbre en los datos e información disponible (incluye información suficiente acerca del riesgo, sus fuentes, causas y consecuencias) y la complejidad de la aplicación.<sup>29</sup>

#### 4.4.2 Análisis del riesgo

Después de haber seleccionado la herramienta más adecuada se procede a realizar el análisis de riesgo, que es la estimación de forma cualitativa o cuantitativa del riesgo asociado a los impactos potenciales detectados durante la etapa de identificación del riesgo. En esta etapa se toma en consideración la probabilidad de ocurrencia, severidad asociada a que el riesgo se presente y la capacidad de detectarlo.<sup>27</sup>

**Tabla 6. Tipos de Gestión de Riesgos.** <sup>27, 30</sup>

<b>Cualitativos</b>	Identifican riesgos existentes dentro del sistema, analizando de manera cualitativa las causas y consecuencias. Se hace uso de escalas numéricas o utilizando descriptores tales como “alto”, “medio” o “bajo”, para describir la magnitud de la consecuencia potencial y la probabilidad de que ocurra.
<b>Cuantitativos</b>	Se hace uso de un modelo lógico estructurado para riesgos específicos de manera que se consideren la combinación de riesgos múltiples. Utilizan datos estadísticos para calcular la probabilidad de riesgo.

<b>Generalizados</b>	Analizan todos los sucesos que pueden generar situaciones de riesgo y se determinan las consecuencias de posibles accidentes y la probabilidad de que ocurra de forma cuantitativa.
----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Se deben contemplar tres elementos que permiten cuantificar y ponderar el nivel de riesgo asociado a la pregunta planteada en identificación del riesgo:<sup>28</sup>

1. Severidad (SEV): Es un índice relacionado con los efectos de modo de falla.
2. Probabilidad de ocurrencia (PROB): La probabilidad de ocurrencia está enfocada en la factibilidad de que el riesgo identificado realmente ocurra, basándose en la información y en los datos disponibles.
3. Detectabilidad (DET): Es la capacidad/habilidad para determinar la existencia, presencia o la ausencia del daño (riesgo identificado) a evaluar. Para evaluar la posibilidad de detección se deben considerar los dos tipos de esta:<sup>28</sup>
  - Tipo A: Poder detectar ANTES de que suceda el riesgo identificado
  - Tipo B: Poder detectar cuando ya SUCEDIÓ el riesgo

#### 4.4.3 Evaluación del riesgo

Se trata de comparar los riesgos identificados y analizados contra los criterios de riesgo dados, esto con la finalidad de ayudar a la toma de decisiones. Al final de esta etapa se debe contar con evidencia para cada una de las tres preguntas fundamentales.

Una de las ventajas de realizar la evaluación del riesgo es que nos da información para identificar otros factores que inicialmente no se habían contemplado, lo cual aumenta la confianza de la producción debido a que nos aporta mayor conocimiento sobre los procesos.<sup>27</sup>

#### 4.5 Control del Riesgo

Hasta esta etapa, el grupo encargado de gestionar el riesgo debe contar con un objetivo, un alcance, un diagrama de flujo que represente el proceso a analizar, así

como debe tener implementada la herramienta que le permita analizar los riesgos involucrados y tener la capacidad de cuantificar la severidad que dichos riesgos representan y que pueden tener un impacto al proceso.

El control del riesgo incluye las acciones determinadas ya sea para disminuir y/o aceptar los riesgos identificados en un nivel aceptable, las cuales se establecen en función de la intensidad del riesgo identificado. El control del riesgo se puede basar en las siguientes preguntas: <sup>27</sup>

- ¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?
- ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?
- ¿Cuál es el balance adecuado entre beneficios, riesgos y recursos?
- ¿Se introducen nuevos riesgos al controlar los riesgos identificados?

Una vez evaluadas las preguntas anteriores se tienen dos opciones:

**Reducción del riesgo:** Se enfoca en procesos que disminuyen o evitan un riesgo para la calidad cuando este excede un nivel aceptable específico. La reducción del riesgo puede incluir acciones que mitiguen la severidad y probabilidad de un daño; y pueden utilizarse procesos que mejoren la detección de peligros y riesgos para la calidad.<sup>27</sup>

Es importante destacar que al introducir medidas de reducción puede dar lugar a nuevos riesgos al sistema e incluso incrementar la relevancia de los ya existentes, por ello es necesario revisar la valoración del riesgo inicial para identificar y evaluar cualquier posible cambio.<sup>27</sup>

El riesgo puede reducirse atenuando la severidad del daño, reduciendo la probabilidad de este e incluso mejorando la detectabilidad de un peligro. La prioridad principal al aplicar la reducción del riesgo debe ser eliminarlo sin introducir nuevos daños.<sup>31</sup>

**Aceptación del riesgo:** Esta etapa consiste en tomar la decisión de asumir los riesgos inherentes al proceso, debido a que no siempre es posible eliminar por completo todos los riesgos. El aceptar el riesgo implica que se ha aplicado una estrategia para detectar, definir y supervisar que las incidencias del daño no

aumenten, ya que lo ideal es que se reduzcan o se mantengan los niveles de probabilidad y severidad dados en la reducción del riesgo.<sup>27</sup>

#### 4.6 Comunicación del Riesgo

En esta etapa del proceso los responsables de la toma de decisiones divulgan la información recabada durante la gestión de riesgos a todas las partes involucradas, con el fin de proporcionar la información sobre los resultados obtenidos en las distintas fases y poner en marcha las acciones para la mitigación del riesgo. La comunicación puede ser efectuada en cualquier etapa de la gestión de riesgos, debe de ser documentada y no es necesario que se lleve a cabo para todas y cada una de las aceptaciones del riesgo.<sup>27</sup>

#### 4.7 Revisión del Riesgo

La revisión del riesgo debe mantenerse como parte de la gestión de riesgos, siendo un proceso continuo, actualizado de acuerdo al nuevo conocimiento disponible, así como la experiencia adquirida a lo largo del tiempo. Se debe de dar seguimiento y evaluar periódicamente para asegurar que las acciones de mitigación siguen siendo eficaces; sin embargo, la frecuencia de las revisiones dependerá del nivel del riesgo y se puede incluir la reconsideración de las decisiones de aceptación de riesgo tomadas en etapas anteriores.<sup>27, 31</sup>

Como parte del seguimiento y revisión se debe verificar que:<sup>29</sup>

1. Los cambios implementados han sido efectivos.
2. Siguen siendo válidos los supuestos acerca de los riesgos identificados.
3. Que los resultados esperados se estén llevando a cabo.
4. Las técnicas de gestión de riesgos estén siendo aplicadas correctamente.
5. Los tratamientos de riesgo son efectivos.

## CAPÍTULO V. APLICACIÓN DE GESTIÓN DE RIESGOS UTILIZANDO LA METODOLOGÍA FMEA

El Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA) fue aplicado por primera vez en la industria aeroespacial en la década de los 60, en donde incluso recibió una especificación en la norma militar americana MIL-STD-16291 que lleva el nombre “Procedimientos para la realización de análisis de modo de fallos, efectos y criticidad”. Además, en la década de los 70 lo empezó a utilizar Ford, extendiéndose más tarde al resto de fabricantes de automóviles. Hoy en día es un método básico de análisis en el sector automovilístico que se ha exportado satisfactoriamente a otros sectores.<sup>32</sup>

El FMEA, es una metodología utilizada para evaluar el modo de posibles fallas que pueden ocurrir en los diferentes elementos de diseño, proceso (materiales, equipo, mano de obra, métodos y entorno), sistemas o servicio; asegurando de forma sistemática que se hayan tomado en cuenta y analizado todos los fallos potencialmente concebibles. Su principal interés, es el de resaltar los puntos críticos con el fin de eliminarlos o establecer un sistema preventivo (medidas correctivas) para evitar su aparición o minimizar sus consecuencias.<sup>32</sup>

Los objetivos principales de esta herramienta son: estructurar la identificación y evaluación de riesgos, filtrar los modos de falla y las causas, fundamentar las decisiones para mitigar y controlar el proceso, revisar la eficiencia de las acciones correctivas y preventivas (CAPAs), documentar y comunicar.<sup>28</sup>

Los siguientes son algunos de los beneficios de realizar un estudio FMEA:<sup>33, 34</sup>

1. Satisfacer al cliente.
2. Introducir en las empresas la filosofía de la prevención.
3. Asegurar que se hayan identificado y evaluado las posibles fallas y sus efectos en el sistema, lo que ayuda a identificar errores y definir acciones correctivas.
4. Proporciona un medio para revisar el diseño de productos y procesos.



5. Ayuda a identificar las características críticas de los productos y procesos.
6. Mejora la productividad, la calidad, la seguridad y la rentabilidad.
7. Ayuda a determinar la necesidad de seleccionar materiales, piezas, dispositivos, componentes y tareas alternativas.
8. Ayuda a documentar las razones de los cambios.
9. Proporciona un medio de comunicación entre los diferentes departamentos.
10. Mejora la imagen y la competitividad de la empresa.

Por otra parte, el uso del FMEA puede ser potencialmente desventajoso por las siguientes razones:<sup>34</sup>

1. El análisis de sistemas complejos que tienen múltiples funciones compuestas de varios componentes puede ser complejo y difícil.
2. Los efectos de las fallas compuestas no pueden ser analizados.
3. La incorporación de todos los factores posibles que influyen en el producto/proceso, como los errores humanos y los impactos ambientales pueden hacer que el análisis sea largo y requiera un conocimiento profundo de las características y el rendimiento de los diferentes componentes del sistema.
4. El éxito en la realización requiere conocimientos, experiencia, y buenas habilidades de trabajo en equipo.
5. Puede ser costoso y consumir mucho tiempo.

El análisis FMEA se puede aplicar tanto de forma prospectiva como retrospectiva. Cuando se trata de una forma prospectiva se aplica a actividades de diseño o desarrollo de productos y procesos, de este modo se utiliza como una herramienta preventiva debido a que señala los problemas de calidad que tienen origen por un mal diseño antes de que tengan lugar. Por otro lado, al tratarse de una forma retrospectiva se utiliza en productos y procesos que ya se encuentran en fase de producción y que cuentan con un histórico de datos; con este análisis se pueden

elaborar listas con problemas conocidos y se pueden identificar problemas potenciales.<sup>35</sup>

Uno de los factores más importantes para la implementación del FMEA es tiempo y oportunidad, lo que significa que es “una acción antes del evento” y no “un ejercicio después del hecho”. Por tanto, para lograr el mayor valor, el FMEA debe realizarse antes de la implementación de un producto o proceso en el cual existen potenciales modos de falla.<sup>36</sup>

Un Análisis FMEA es una herramienta que se puede desarrollar en ocho etapas:<sup>35</sup>

1. Definir el ámbito del análisis: el equipo interdisciplinario debe de identificar el producto o el proceso, el cual puede ser en un proceso completo o en una etapa de este, al que se va a aplicar el FMEA.
2. Definir equipo de trabajo y fuentes de información que se dispone: el equipo tendrá que ser conformado por personas que conozcan a fondo el proceso, así como expertos en gestión de riesgos. Por consiguiente, la información tiene que ser extensa en caso de estudios retrospectivos, y más reducida en caso de estudios prospectivos.
3. Definir las etapas y subetapas del proceso bajo análisis: esta etapa es indispensable para poder hacer el análisis más manejable.
4. Identificar “modos de fallo”: en esta parte se debe responder a la pregunta ¿Qué podría ir mal? de la valoración del riesgo para cada etapa y subetapa del proceso. Para ello, es necesario dirigir al equipo interdisciplinario hacia la identificación de los problemas potenciales de calidad del producto o del proceso en una forma estructurada.


Se puede realizar una lluvia de ideas respecto al proceso o producto y organizarlas por categoría.

Antes de realizar el análisis exhaustivo es necesario que el líder del equipo disponga toda la información relevante del producto o del proceso implicado.

5. Identificar los efectos potenciales asociados a los modos de fallo: pueden presentarse como efectos en el paciente, en el grado de cumplimiento de SGC o impacto en el negocio.
6. Identificar las causas de los modos de fallo: pueden ser causas conocidas de fallos recurrentes, o desconocidas. Se pueden identificar con ayuda de otras herramientas como Análisis por Árbol de Fallos (FTA), diagramas de causa-efecto, etc.
7. Gestión de riesgos: en esta etapa se debe valorar, siguiendo una escala predefinida, los factores identificados en etapas anteriores. Para ello, es necesario definir escalas para puntuar severidad, probabilidad y detectabilidad de riesgos. Al tener una escala con mayor número de niveles, mayor será la objetividad y definición de los factores; sin embargo, su aplicación será más difícil.

Con la valoración de la severidad (SEV), probabilidad de ocurrencia (PROB) y detectabilidad (DET), se obtiene una valoración numérica denominada Número de Prioridad de Riesgo (NPR), que debe de ser calculado para todas las causas de fallo.

El NPR es usado con el fin de priorizar la causa potencial del fallo para posibles acciones correctivas.

Severidad del fallo (SEV)  
 Probabilidad de ocurrencia (PROB)  
 Probabilidad de no detección (DET)  Número de Prioridad de Riesgo  

$$\text{NPR} = \text{SEV} \times \text{PROB} \times \text{DET}$$

**Tabla 7. Ejemplo de descripciones y categorías de riesgos.<sup>1</sup>**

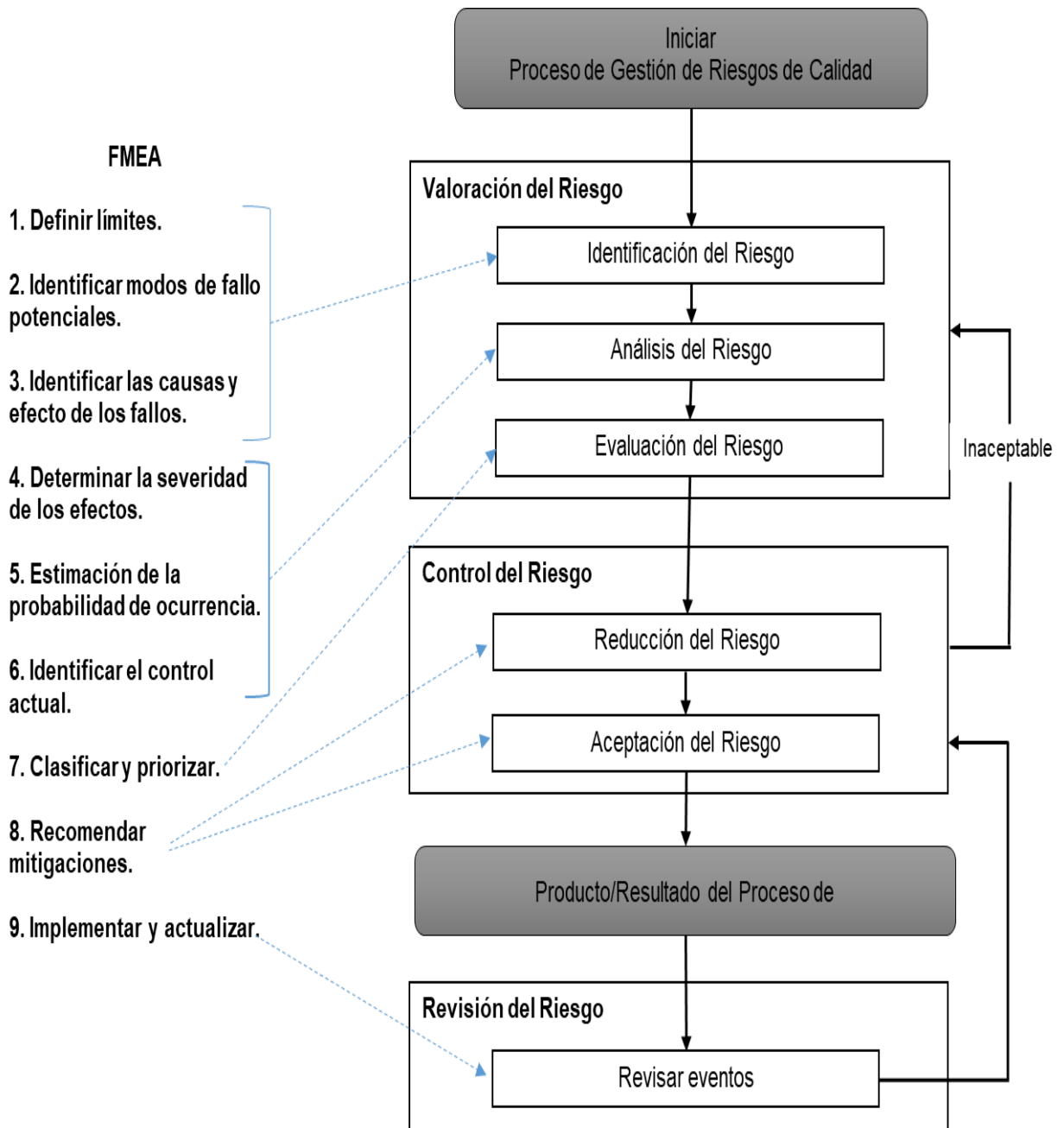
Categoría		Descripción
Categoría I	Catastrófica	Serias experiencias adversas o inesperadas del producto o serias heridas corporales
Categoría II	Crítica	Experiencias adversas o inesperadas, heridas serias o inconveniencias
Categoría III	Marginal	Inconveniencias, heridas menores o posibles experiencias adversas

Categoría IV	Menor	No causa heridas, inconveniencias o cualquier experiencia adversa
<b>Categoría</b>	<b>NPR</b>	<b>Descripción</b>
Categoría IV	1-125	Riesgo muy bajo
Categoría IV	126-250	Riesgo bajo
Categoría III	251-500	Riesgo moderado
Categoría II	501-750	Riesgo alto
Categoría II	751-850	Riesgo muy alto
Categoría I	851-1000	Riesgo crítico

8. Mitigación del riesgo: al establecer el valor de NPR se deben aplicar medidas de mitigación de riesgo, definiendo mediante un criterio cuál de ellos es aceptable o inaceptable.

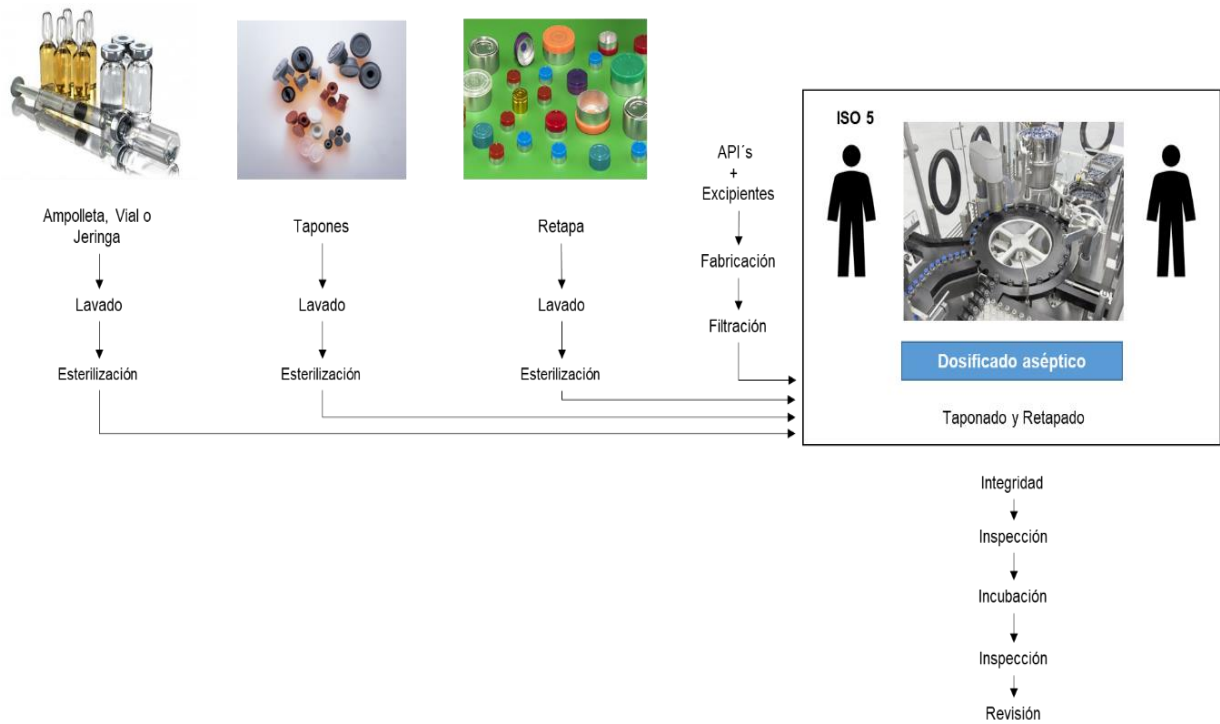
Hay que tomar medidas con el fin de mitigar los riesgos, dirigiéndolas a: <sup>35</sup>

- Disminuir la probabilidad: actuando sobre las raíces del problema
- Disminuir la severidad: actuando sobre la naturaleza del riesgo. Es lo más difícil de modificar al estar ligado al producto o proceso
- Aumentar la detectabilidad: se actúa sobre las medidas de control para evitar que el producto afectado por el fallo salga al mercado. Es lo aconsejable cuando no se puede disminuir la probabilidad o severidad



**Figura 7. FMEA en el proceso de gestión de riesgos.<sup>31</sup>**

Para efectos de este trabajo se empleó una simulación de una gestión de riesgos con la herramienta FMEA para identificar, analizar y prevenir potenciales fallas en el proceso de dosificado aséptico de inyectables. El diagrama de flujo general del proceso se muestra a continuación:



**Figura 8. Proceso del dosificado aséptico de inyectables.**

Los parámetros críticos identificados durante el diseño del proceso de dosificado aséptico fueron los siguientes:

1. Personal.
2. Diseño del área y control del medio ambiente.
3. Proceso de llenado.
4. Esterilización de material de envase primario.
5. Esterilización de API's y excipientes.
6. Operación del equipo.

Se necesita garantizar el desempeño de los parámetros críticos del proceso con el fin de asegurar el cumplimiento del producto con las especificaciones de calidad definidas. Para una mejor comprensión del problema, el riesgo puede cuantificarse y para ello se utilizaron las escalas de priorización siguientes:

**Severidad (SEV):** Este índice está relacionado con los efectos del modo de fallo. El índice de severidad valora las consecuencias sentidas por el cliente. El valor del índice crece en función de:<sup>33</sup>

- No satisfacción del cliente
- El coste de la reparación

Se evalúa de acuerdo con una escala de 1 a 10 máximo o con base en una tabla de criterio de severidad, que está en función de la percepción del dueño o encargado del proyecto.

**Tabla 8. Ejemplo de criterio y puntuación de severidad.**<sup>34</sup>

Efecto de la falla	Rango	Criterio
<b>Ninguno</b>	1	Sin efecto
<b>Muy ligero</b>	2	Efecto insignificante en el rendimiento del producto (usuario no afectado)
<b>Ligero</b>	3	Ligero efecto sobre el rendimiento del producto
<b>Menor</b>	4	Efecto menor en el rendimiento del producto (usuario ligeramente insatisfecho)
<b>Moderado</b>	5	Desempeño reducido a lo largo del tiempo (usuario insatisfecho)
<b>Severo</b>	6	Producto operable y seguro, pero con rendimiento degradado (usuario insatisfecho)
<b>Severidad alta</b>	7	Rendimiento del producto gravemente afectado (usuario muy insatisfecho)
<b>Muy alta severidad</b>	8	Producto inoperable pero seguro (usuario muy insatisfecho)
<b>Severidad extrema</b>	9	Fallo del producto que provoca efectos peligrosos muy probables. Cumplimiento con las regulaciones gubernamentales
<b>Máxima severidad</b>	10	Fallo del producto que tiene como resultado efectos peligrosos. Incumplimiento de las regulaciones gubernamentales

**Probabilidad (PROB):** De que una causa potencial de fallo (causa específica) se produzca y de lugar al modo de fallo. Al tratarse de una evaluación subjetiva, más

que de un dato estadístico matemático, se recomienda la utilización de datos históricos o estadísticos. La única forma de reducir el índice de ocurrencia es:<sup>33</sup>

- Cambiar el diseño, para reducir la probabilidad de que el fallo pueda producirse
- Incrementar o mejorar los sistemas de prevención y/o control que impiden que se produzca la causa de fallo

Al momento de asignar la clasificación, se deben de considerar dos casos de probabilidades:<sup>33</sup>

1. La probabilidad de que se produzca la causa potencial del fallo. Para ello, se debe realizar una evaluación de todos los controles actuales utilizados para prevenir que se produzca esa causa de fallo.
2. La probabilidad de que, una vez ocurrida la causa de fallo, este provoque el efecto nocivo indicado. En este caso se debe de suponer que tanto la causa de fallo y el modo de fallo son detectados antes de que el producto llegue al cliente.

La incidencia puede ser definida como un porcentaje y recibe una puntuación de 1 a 10 máximo según su probabilidad o con base en una tabla de criterio de probabilidad.

**Tabla 9. Ejemplo de criterio y puntuación de ocurrencia o incidencia.<sup>34</sup>**

Efecto de la falla	Rango	Criterio
<b>Extremadamente improbable</b>	1	Fracaso altamente improbable
<b>Probabilidad remota</b>	2	Raro número de fallos probables
<b>Muy baja probabilidad</b>	3	Muy pocas fallas probables
<b>Baja probabilidad</b>	4	Pocas fallas probables
<b>Probabilidad moderadamente baja</b>	5	Fallas ocasionales probables
<b>Probabilidad media</b>	6	Número medio de fallas probables



<b>Probabilidad moderadamente alta</b>	7	Es probable que haya un numero moderadamente alto de fallas
<b>Alta probabilidad</b>	8	Alto número de fallas probables
<b>Muy alta probabilidad</b>	9	Muy alto número de fallas probables
<b>Extremadamente probable</b>	10	El fracaso es casi seguro

**Detectabilidad (DET):** Indica la probabilidad de que la causa y/o modo de fallo, sea detectado con antelación suficiente para evitar daños a través de los controles actuales existentes. Es decir, la capacidad de detectar el fallo antes de que llegue al cliente final. Para que se reduzca se tienen dos opciones:<sup>33</sup>

- Aumentar los controles
- Cambiar el diseño para facilitar la detección

Cuando las acciones adecuadas se han determinado, se le asigna una puntuación del 1 a 10 máximo o con base en una tabla de criterio de detección, el concepto de que un fallo se detecte fácilmente es cuando se identifica antes de que llegue a producir el daño, mientras que si es muy difícil de detectar llegará a provocar el daño antes de ser detectado.

**Tabla 10. Ejemplo de criterio y puntuación para detección.<sup>34</sup>**

<b>Efecto de la falla</b>	<b>Rango</b>	<b>Criterio</b>
<b>Extremadamente probable</b>	1	Controles existentes para detectar la falla
<b>Probabilidad muy alta</b>	2	Controles existentes pueden detectar la falla
<b>Probabilidad alta</b>	3	Tiene alta efectividad de detección
<b>Probabilidad moderadamente alta</b>	4	Tiene una efectividad de detección moderada
<b>Probabilidad media</b>	5	Tiene una efectividad media de detección
<b>Probabilidad moderadamente baja</b>	6	Tiene una efectividad de detección moderadamente baja
<b>Probabilidad baja</b>	7	Efectividad de detección baja

<b>Probabilidad muy baja</b>	8	Efectividad de detección muy baja
<b>Probabilidad remota</b>	9	Los controles tienen poca probabilidad de detectar la falla
<b>Probabilidad extremadamente baja</b>	10	No existen controles para detectar la falla

Para el desarrollo de la gestión de riesgos en el proceso de dosificado aséptico de inyectables, se utilizará el siguiente formato que es fácil, didáctico y claro para utilizarlo al momento de la evaluación durante la fabricación; en él se analizan las áreas implicadas en el proceso, los posibles modos de falla, los efectos de las posibles fallas, las causas asociadas a estas y los métodos de control o detección disponibles para detectar las posibles fallas.

<b>Análisis Modal de Fallos y Efectos</b>									
Función	Modo de falla	Efecto	SEV	Causa raíz	PROB	Medios de control establecidos	DET	NPR	Acciones de control

**Tabla 11. Formato de FMEA**

La información que contenga cada sección del formato estará dada de la siguiente manera:

- 1. Función:** Describe las funciones que realiza cada uno de los componentes, además que refleja todas las operaciones que se realizan a lo largo del proceso de fabricación del producto.
- 2. Modo de falla:** Quiere decir que un elemento o sistema no funciona de acuerdo con la especificación, o de lo contrario, no se obtiene lo que se espera de él. El modo de fallo es un defecto o desviación en una función o especificación.
- 3. Efecto:** Los efectos de falla son aquellos que pueden impactar en cualquier componente del proceso, ya sea sistema, personal, producto, etc.; es importante recalcar que para cualquier modo de falla pueden existir uno o más efectos que pueden impactar en todos los niveles del proceso.

4. **Severidad:** Para cada efecto de modo de falla se le asigna un rango de gravedad.
5. **Causa raíz:** Es el indicio de una debilidad del diseño o proceso cuya consecuencia es el modo de falla.
6. **Probabilidad:** Es la frecuencia relativa o probabilidad de ocurrencia de una causa potencial de falla.
7. **Medios de control establecidos:** Son los puntos que se deben tomar en cuenta para poder reducir o mitigar la causa raíz del modo de falla.
8. **Detectabilidad:** Para cada posible causa de falla, se identifican los factores que pueden detectar, prevenir o minimizar el impacto de la falla. A cada factor de mitigación se asigna un valor de detectabilidad.
9. **Número de Prioridad de Riesgo:** Se calcula por medio de una ecuación, en donde se asignan valores que van del cero al diez en orden creciente de acuerdo a su importancia. Los niveles resultantes del NPR usualmente están dentro de una escala del 0 al 1000, y el NPR más alto es indicativo de la importancia que debe darse a esa falla.
10. **Acciones de control:** Se refiere a aquellas acciones a seguir para que los medios de control establecidos se lleven a cabo.

Para dar inicio con la construcción de la gestión de riesgos y conocer las posibles causas que pueden provocar una contaminación del producto en el área aséptica durante el proceso de dosificado y hasta el engargolado, se elaboró un diagrama de causa-efecto (ishikawa), para obtener las posibles causas que pueden impactar en el proceso.

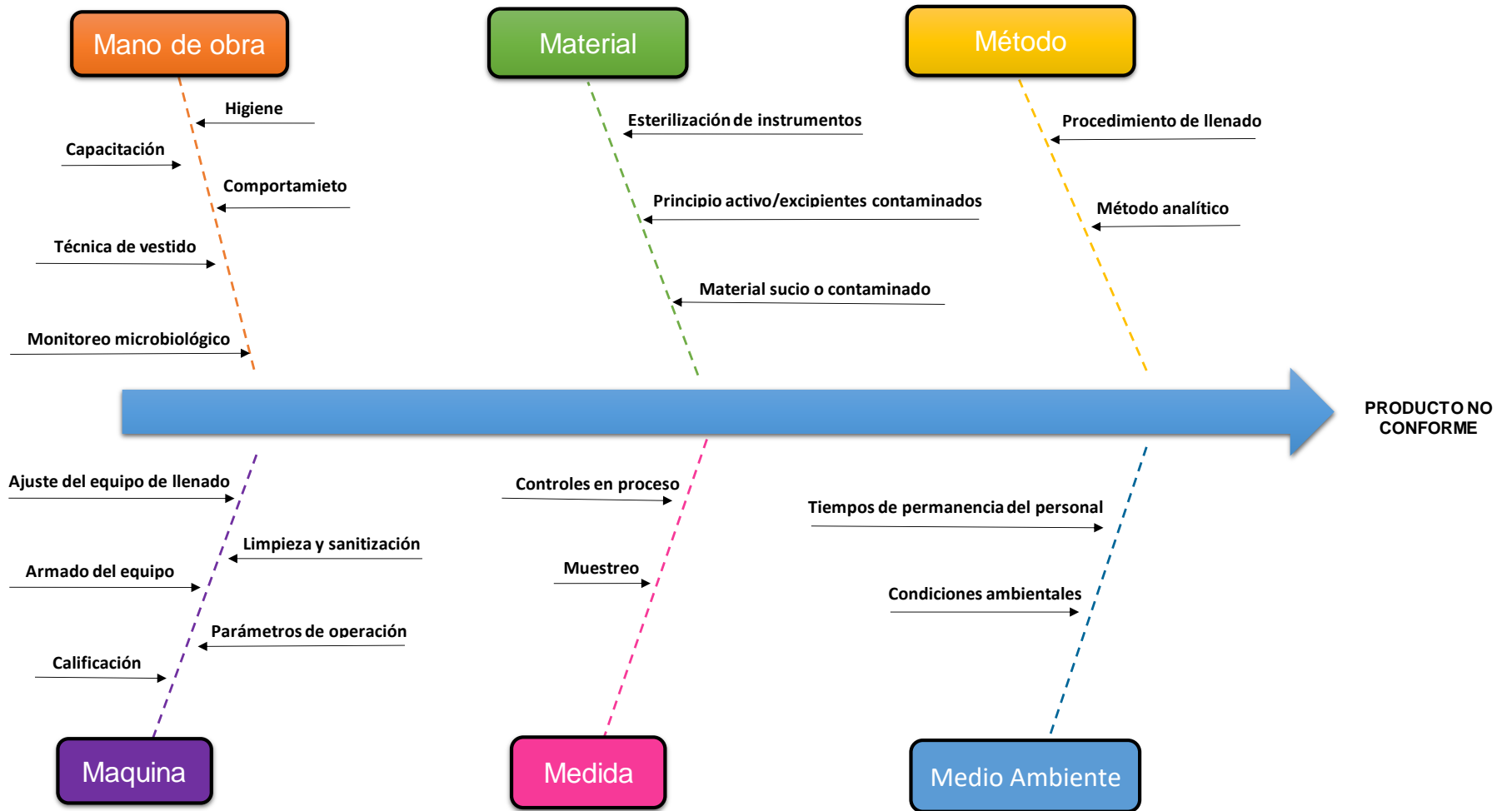


Figura 9. Diagrama de espinas de pescado/causa y efecto (Ishikawa) para la identificación de riesgos.

Se realizó un análisis de las posibles causas de fallo que pueden ocurrir en los diferentes elementos del proceso: mano de obra (personal), material (materia prima y material de empaque primario), método, máquina, medida y medio ambiente.

En relación con las posibles causas raíz detectadas en el diagrama, se construyó el análisis de riesgo FMEA.

**Tabla 12. Análisis Modal de Fallos y Efectos**

Función	Modo de falla	Efecto	SEV	Causa raíz	PROB	Medios de control establecidos	DET	RPN	Acciones de control
Capacitación	El personal operativo no se encuentre capacitado en los PNO's relacionados con el llenado del producto	Deficiente e insuficiente desempeño laboral	7	No se cuenta con PNO's e instrucciones de trabajo vigentes	8	Se debe contar con un Plan Anual de Capacitación del personal	3	168	Verificar que se lleve a cabo el Plan Anual de Capacitación con PNO's e instrucciones de trabajo vigentes y personal ejecutor capacitado
Capacitación	El personal operativo no se encuentre capacitado en los PNO's relacionados con el llenado del producto	Se puede generar un mal funcionamiento en el equipo y defectos en el producto	7	No se realiza la capacitación del personal que opera el equipo de llenado del producto	8	Debe de existir un registro de capacitación	3	168	Verificar que el personal involucrado en el llenado del producto cuente con las capacitaciones completas en los PNO's vigentes
Técnica de vestido	El personal no apruebe el examen de carbón en la técnica de vestido para ingreso a zona aséptica	Se puede generar una contaminación del producto	9	No se realiza una capacitación práctica de la técnica de vestido	8	No permitir el ingreso del personal a zona aséptica hasta la aprobación del examen práctico con carbón	3	216	Se deberá realizar una verificación en la capacitación práctica de un PNO de técnica de vestido

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 12. Análisis Modal de Fallos y Efectos**

Función	Modo de falla	Efecto	SEV	Causa raíz	PROB	Medios de control establecidos	DET	RPN	Acciones de control
Técnica de vestido	El personal no apruebe el examen microbiológico de la técnica de vestido para ingreso a zona aséptica	Se puede generar una contaminación del producto	9	Capacitación deficiente en la técnica de vestido	8	No permitir el ingreso del personal a zona aséptica hasta la aprobación del examen microbiológico	3	216	Se deberá realizar una verificación en la capacitación práctica de un PNO de técnica de vestido
Monitoreo microbiológico	Las placas de agar del monitoreo microbiológico del personal salgan contaminadas	Contaminación en el producto final	9	La técnica de vestido, el comportamiento del personal dentro del área aséptica es inadecuado	10	Aprobar 3 veces un examen de monitoreo microbiológico antes de realizar dosificado aséptico	2	180	Realizar un muestreo representativo de las partes del cuerpo con que mayor contacto tiene el proceso de fabricación del producto
Higiene	El personal no tenga un adecuado baño diario, lavado de manos, vestimenta limpia, utilice maquillaje, joyería, barba, bigote o patilla, uñas cortas y sin barniz	Generación de carga de partículas viables y no viables	7	El personal no tenga el conocimiento del esparcimiento de partículas que puede provocar el cuerpo	5	Contar con una regadera para que el personal se asee antes de ingresar a planta; así como instructivos del adecuado lavado de manos y PNO de ingreso del personal a planta de producción	4	140	Se deberá realizar una verificación de que el personal cuente con el conocimiento documental para ingreso a planta de producción

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 12. Análisis Modal de Fallos y Efectos**

Función	Modo de falla	Efecto	SEV	Causa raíz	PROB	Medios de control establecidos	DET	RPN	Acciones de control
Comportamiento	Turbulencia y aumento de partículas en el medio ambiente	Interrupción del flujo de aire laminar	10	El personal no realiza movimientos lentos y controlados dentro del área aséptica y campanas de flujo laminar	9	Implementar un reglamento de normas de comportamiento dentro de zona aséptica	4	360	Verificar que toda persona que ingrese al área aséptica conozca las normas de comportamiento dentro de esta
Esterilización de instrumentos	Proceso de esterilización en autoclave fallido	Instrumentos no esterilizados para utilizar en el proceso de fabricación	6	Funcionamiento inseguro e inapropiado debido al mal seguimiento y mantenimiento de la autoclave	5	El personal que opere la autoclave debe asegurarse que el control se lleve por medio de una cinta sensible al calor; así como el seguimiento de los registros o documentación de mantenimiento preventivo o reparación del autoclave	6	180	El supervisor y encargado de Aseguramiento de Calidad debe asegurar que se lleven a cabo las practicas generales de seguridad y operación de la autoclave antes de ingresar una carga, al momento de ingresar la carga y al abrirla

Fuente: Elaboración propia.



**Tabla 12. Análisis Modal de Fallos y Efectos**

Función	Modo de falla	Efecto	SEV	Causa raíz	PROB	Medios de control establecidos	DET	RPN	Acciones de control
Principio activo/excipientes contaminados	Error en la pureza del principio activo y excipientes	Producto contaminado química o microbiológicamente	9	No se verifican los cálculos con la pureza del certificado de análisis	7	Antes de iniciar con la fabricación del producto se deberá revisar que el principio activo/excipientes cumplan con el certificado de análisis	4	252	El área de Aseguramiento de Calidad deberá inspeccionar que las técnicas analíticas realizadas sean las correspondientes para cada producto
				El producto se ve afectado durante su almacenamiento debido a condiciones ambientales fuera de especificación	8	Verificar que el sistema HVAC se esté monitoreando de manera constante; así como se encuentre calificado	3	216	Se deberá revisar la humedad relativa y temperatura del ambiente durante toda la estadía del principio activo/excipiente en almacén
Material sucio o contaminado	Los materiales a utilizar para el proceso de llenado no se encuentren en el estado adecuado	El producto no puede ser utilizado	6	No se cuenta con controles que aseguren que se realice de manera adecuada el lavado del material a utilizar	6	Capacitar al personal de limpieza en el procedimiento de lavado de material para ingreso a área aséptica	8	288	Realizar un check list que el personal pueda seguir antes de ingresar al área aséptica para realizar el proceso de llenado para asegurarse que el material que ingrese este en las condiciones optimas

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 12. Análisis Modal de Fallos y Efectos**

Función	Modo de falla	Efecto	SEV	Causa raíz	PROB	Medios de control establecidos	DET	RPN	Acciones de control
Procedimiento de llenado	El personal encargado del área de llenado no conoce detalladamente el procedimiento de llenado del producto	El producto no cumple con los estándares de calidad requeridos	9	Los PNO's de llenado del producto no se encuentren actualizados	7	Deberá existir una base de datos la fecha de vencimientos de los procedimientos de producción	4	252	Incluir una verificación de los procedimientos cada cierto tiempo hasta la llegada de su vencimiento
Método analítico	Método analítico de llenado aséptico no se encuentra validado	Fallas en el proceso de llenado del producto	6	La validación no demuestra que los procedimientos analíticos son aptos para el uso indicado	7	Verificar que el Plan Maestro de Validación incluya todas las etapas correspondientes para validar el método adecuadamente	4	168	El área de validación debe asegurarse que los estudios de laboratorio y las características de desempeño del método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas
Ajuste del equipo	El herramental de operación instalado en el equipo no es el apropiado	El equipo no podrá operarse de manera correcta	8	No existe un PNO de armado y herramientas para el equipo El herramental del equipo no está identificado de manera adecuada	5	Se debe de contar con un PNO actualizado donde se referencie la metodología de armado del equipo, así como la correcta identificación del herramental	3	120	Corroborar que antes del proceso de dosificación el personal conozca el procedimiento de armado del equipo, ejecutado de acuerdo con las BPF

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 12. Análisis Modal de Fallos y Efectos**

Función	Modo de falla	Efecto	SEV	Causa raíz	PROB	Medios de control establecidos	DET	RPN	Acciones de control
Armado del equipo	Rendimiento bajo	Fuga del producto	5	Los usuarios no cuentan con el conocimiento suficiente sobre la operación de los equipos	5	Capacitación practica de operación de los equipos	5	125	El personal que opere los equipos deberá de aprobar un examen práctico
Limpieza y sanitización	La limpieza no se realiza adecuadamente	Existe el riesgo de tener contaminación cruzada	8	El personal no realiza adecuadamente la limpieza del equipo de llenado	4	Establecer en el procedimiento la técnica adecuada de limpieza de equipo y que se debe verificar su limpieza	4	128	El área de Aseguramiento de Calidad debe inspeccionar que el personal operativo cumpla con lo descrito en el procedimiento
	Equipo sucio								
Calificación	No hay programas de calificación, calibración y mantenimiento de equipos	La calidad del producto se ve comprometida	7	Los departamentos no realicen procedimientos sobre la programación de calificación, calibración mantenimiento de los equipos	6	Dar seguimiento al programa de calificación, calibración, y mantenimiento de equipos	7	294	Colocar en los procedimientos y equipos la fecha de vigencia de la calificación, calibración y mantenimiento
Parámetros de operación	La velocidad de llenado del producto fuera de especificación	Variación en el volumen del producto	8	Velocidad de operación del equipo excesiva/escasa	6	El procedimiento de fabricación debe indicar los parámetros críticos en el proceso	4	192	Monitorear la velocidad del equipo a lo largo del proceso de llenado

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 12. Análisis Modal de Fallos y Efectos**

Función	Modo de falla	Efecto	SEV	Causa raíz	PROB	Medios de control establecidos	DET	RPN	Acciones de control
Resultados de los controles en proceso	Controles en proceso fuera de especificación	El producto no puede ser utilizado	10	Los controles en proceso establecidos no son tan robustos para evaluar el desempeño del proceso	6	Deberá realizarse una doble verificación por parte del supervisor y control de calidad	4	240	Realizar controles en proceso de manera robusta durante el proceso de llenado
Muestreo	Las muestras tomadas no son representativas	Aprobar un producto rechazado	6	El PNO no es claro en cómo obtener el número representativo de muestras dependiendo del tamaño de lote	4	Realizar una verificación por parte del supervisor y encargado de control de calidad	5	120	Realizar una capacitación del procedimiento, especificando como realizar el muestreo
				Los intervalos de muestreo de no son representativos	5	Los lotes de validación se someten a análisis estadísticos	6	180	Las áreas involucradas deben determinar el número de muestras a tomar durante el proceso de llenado

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 12. Análisis Modal de Fallos y Efectos**

Función	Modo de falla	Efecto	SEV	Causa raíz	PROB	Medios de control establecidos	DET	RPN	Acciones de control
Tiempos de permanencia del personal	Turbulencia generada por el personal dentro del área aséptica	Existe el riesgo de tener contaminación del producto	7	No existe una supervisión por parte del encargado del área que verifique el tiempo de llenado que el personal requiere en el proceso	8	Implementar un tiempo de llenado estándar dependiendo del tamaño del lote que involucre todas las etapas requeridas para el llenado del producto	2	112	Colocar una alarma que tenga el tiempo estándar que el personal puede estar dentro del área para que se lleve un control de estadía en el área aséptica
Condiciones ambientales	Parámetros fuera de especificación	Modificación de las propiedades del producto	7	Los sistemas críticos de las áreas no se ajustan de acuerdo con los parámetros establecidos en la orden de producción	4	Establecer la vigencia del programa de mantenimiento HVAC	5	140	Asegurar que el diseño de la instalación cumple con el correcto mantenimiento de acuerdo al programa establecido
				Existen corrientes de aire que desestabilizan la presión aérea	6	Establecer el documento y la vigencia de la calificación de las áreas de producción	3	126	El área de mantenimiento debe verificar constantemente que los flujos de aire se direccionen correctamente conforme al requerimiento especificado para un determinado producto o proceso

## CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

Considerando los objetivos planteados en este Trabajo Monográfico de Actualización (TMA), se utilizó la gestión de riesgos para la identificación de los riesgos potenciales durante el proceso de dosificado aséptico de inyectables.

La primera etapa de este estudio se realizó empleando una lluvia de ideas enfocada a contestar la pregunta ¿Qué podría ir mal?. Las causas detectadas permitieron generar un diagrama de causa y efecto (ishikawa), en el que se identificaron los posibles riesgos asociados a generar un producto no conforme.

De todas las herramientas que la ICH Q9 ofrece, se utilizó una de las metodologías más comunes en la industria farmacéutica “Análisis Modal de Fallos y Efectos”, en la que se analizaron los modos de falla identificados, permitiendo cuantificar y ponderar los riesgos, para así poder definir prioridades a los puntos más importantes que pudieran tener influencia en la calidad del producto. Se calculó el NPR para categorizar el nivel de riesgo y establecer con base en la tabla 7 el nivel de criticidad. Y ya establecidas las causas y ponderación de estas, se recomendaron una serie de acciones que permitan mitigar los riesgos detectados.

De acuerdo a la tabla 12 de FMEA realizada se logró observar que existe una gran variedad de parámetros que influyen en la operación de dosificado aséptico de inyectables, identificando mediante los valores asignados a cada modo de fallo aquellos que requieren mayor prioridad. Es importante considerar que se debe tener un ciclo de revisión periódica del FMEA con el fin de reanalizar el índice de riesgo que puede ocasionar un fallo y comparar las acciones aplicadas para verificar si dichos modos de falla son prevenidos con las acciones de mantenimiento periódicas o de lo contrario generar un nuevo formato de FMEA para establecer nuevas acciones que permitan mitigar el fallo.

Con la elaboración de este trabajo y los resultados obtenidos de acuerdo con el análisis de riesgo realizado y con base en los requerimientos establecidos por la regulación sanitaria aplicable, permitieron la correcta identificación, análisis y

evaluación del proceso, utilizando las metodologías de manera adecuada, con el fin de obtener un producto con la calidad requerida.

## CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES

1. La industria farmacéutica es una de las más reguladas a nivel mundial, puesto que cualquier error que pueda presentarse pone en riesgo la vida de las personas. Por ello, la gestión de riesgos es un proceso que se está implementando de forma gradual en la mayoría de las industrias; por tal motivo, se planteó la metodología Análisis Modal de Fallos y Efectos con el fin de identificar, analizar y evaluar los riesgos asociados al proceso de dosificado aséptico de inyectables.
2. Se ejecutó satisfactoriamente la gestión de riesgos con la utilización de la herramienta FMEA, realizando la evaluación de las variables que influyen en el proceso y ponderando los riesgos detectados con base en los criterios de severidad, probabilidad de ocurrencia y detección.
3. Se utilizó un formato de FMEA, en el que se detectaron los puntos críticos que pueden impactar en el proceso o el producto, para así establecer una serie de acciones preventivas que desaparezcan o minimicen las consecuencias.
4. De todas las herramientas se detectó que FMEA es una de las más completas ya que permite identificar, analizar y evaluar los riesgos inherentes a los procesos, para después ser mitigados.



## CAPÍTULO VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Mollah, A. H & Long, M & Baseman, H. S. (2013). Cap. 1-2. Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. New Jersey, United States of America: (1<sup>st</sup> ed.). John Wiley & Sons.
2. Overview of Aseptic Fill/Finish Manufacturing. BRI, Biorealty, Inc. <https://www.biorealty.com/blog/overview-of-aseptic-fillfinish-manufacturing/>
3. García Aponte Oscar Fabián, Vallejo Díaz Bibiana Margarita & Mora Huertas Claudia Elizabeth. (2014). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios gerenciales 31 (2015) 68-78.
4. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estado Unidos Mexicanos. Undécima Edición. Volumen II. Publicaciones e impresiones de Calidad S.A de C.V. 2014, México.
5. Mahato Ram I. & Narang Ajit S. (2018). Cap. 3. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery. CRC Press, Third Edition.
6. Nema Sandeep & Ludwig John D. (2010). Cap. 1-2. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medication. Volume 2: Facility Design, Sterilization and Processing. Informa Healthcare, Third Edition. London, New York.
7. Nema Sandeep & Ludwig John D. (2010). Cap. 1-2. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medication. Volume 1: Formulation and Packaging. Informa Healthcare, Third Edition. London, New York.
8. Martínez Pacheco Ramón. (2017). Cap. 5. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen III: Formas de dosificación. Editorial Síntesis. Madrid, España.
9. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice. U.S. Department of Healthand Human Services, 2004.
10. González Yanelys, Mayo Abad Orestes & Hidalgo Guerrero Luis Carlos. (2018). Validación de sistemas de soluciones para productos parenterales. Tecnología Química. Vol. 38. Pp. 5-23.

11. Agalloco James P. & Carleton Frederick J. (2008). Cap. 4. Validation of Pharmaceutical Processes. Informa Healthcare. New York, London.
12. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. Farmacopea de los Estados Unidos de América. 2601. Twinbrook Park, Rickville, MD20852. 2006.
13. Akers M. (2010). Cap. 3, 16, 21. Sterile Drug Products Formulation, Packaging, Manufacturing, and Quality. 1ra Edition. Informa Healthcare. New York.
14. Iglesias Torrens Yaidelys, Ortiz Rodríguez Laidy I. & Rojas Badía Marcia. (2015). Caracterización y determinación de la termorresistencia de contaminantes microbianos en una planta de fabricación de parenterales. Revista Cubana de Ciencias Biológicas. Vol. 4. Pp. 36-46.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Diario Oficial de la Federación. Viernes 5 de febrero de 2016.
16. Nema Sandeep & Ludwig John D. (2010). Cap. 1-2. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medication. Volume 3: Regulations, Validation and the Future. Informa Healthcare, Third Edition. London, New York.
17. The Impact of Cleanroom Behavior on Contamination Control. (2017). Pharmind. Edition Cantor Verlag. Aulendorf, Germany. Vol. 1. Pp. 112-116.
18. Reyes Martínez Luis Antonio. (2017). Calificación del personal que ingresa a las áreas asépticas de un establecimiento dedicado a la fabricación de productos inyectables. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. FES Zaragoza, UNAM.
19. Terradas Campanario S. (2015). Elaboración de productos estériles en una unidad de mezclas intravenosas. El Farmacéutico Hospitales. Ediciones Mayo, S.A. Pp. 4-10.
20. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Anexo 1 "Fabricación de medicamentos estériles", 2009.

21. International Organization for Standardization, ISO 14644-1:2015. Cleanrooms and associated controlled environments Part-1: Classification of air cleanliness.
22. International Organization for Standardization, ISO 13408-1:2008. Aseptic processing of health care products Part-1. General requirements.
23. Villegas Cañas Luis Ángel. (2018). Gestión de Riesgos e implementación de Acciones Correctivas y Preventivas (sistema CAPA) en la fabricación de semisólidos en los laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. FES Zaragoza, UNAM.
24. Curso-Taller. Gestión de Riesgos en Sistemas de Calidad. QFB Antonio J. Mendoza R. Octubre 2017.
25. A. Hamid Mollah & Harold S. Baseman & Mike Long & Anurag S. Rathore. (2014). A Practical Discussion of Risk Management for Manufacturing of Pharmaceutical Products PDA J Pharm Sci and Tech 68 271-280.
26. Salinas Quinto Massiel Chantal. (2013). Análisis del Riesgo del Llenado Aséptico. Tesis para obtener el título de Química Farmacéutica Bióloga. Facultad de Química, UNAM.
27. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) - Quality Risk Management Q9 (9 Noviembre 2005).
28. Esparza Ortíz Marisa Elena. (2016). Gestión y Análisis de Riesgo: Guía Práctica para su aplicación en la Industria Farmacéutica. México. 1era edición.
29. Norma Mexicana NMX-SAST-31000-IMNC-2016 Gestión de Riesgos – Principios y directrices. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México. 17 de mayo de 2017.
30. Chávez García Fernando. (2014). Aplicación de la herramienta de análisis de riesgo FMEA en puntos críticos para la operación de un bombo perforado en el proceso de recubrimiento de tabletas. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo.

31. Mark Walker & Thomas Busman. (2013). Cap. 2. RISK MANAGEMENT TOOLS (1<sup>st</sup> ed.). Risk Management Applications in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing (pp. 17-49). New Jersey, United States of America: John Wiley & Sons.
32. Bestratén, M. (2004). Análisis Modal de Fallos y Efectos. AMFE. Nota técnica de prevención 679. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
33. Departamento de Promoción Económica de Vizcaya, España. AMFE: Análisis Modal de Fallos y Efectos. Librería Hor Dago.  
<https://vdocuments.mx/amef-analisis-modal-de-fallas-yefectos.html>
34. Guidelines for Failure Mode and Effects For Medical Devices. (2003). DYADEM press. USA. CRC press.
35. Uroz Cervantes Julia (2015). Optimización y Aplicación de las Normas de Correcta Distribución en el transporte de medicamentos entre Alicante y Casablanca. Tesis Doctoral. Departamento de Ingeniería, Universidad Miguel Hernández.
36. Manual de Referencia. Análisis de Modos y Efectos de Fallas Potenciales. (2008). Cuarta edición