



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**HERRAMIENTAS DE ANÁLISIS DE RIESGOS EN LA INDUSTRIA  
FARMACÉUTICA. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-  
2015, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS E  
ISO 9001**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**GLADYS ASTUDILLO MEDINA**

**Ciudad Universitaria, CD. MX.**

**AÑO 2022**



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: Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas

**VOCAL:** Profesor: Dr. Gerardo Leyva Gómez

**SECRETARIO:** Profesor: Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas

**1er. SUPLENTE:** Profesor: Q.F. B. Carlos Alberto Álvarez Limón

**2° SUPLENTE:** Profesor: M. en I. Elvia Sosa Zavala

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Ciudad Universitaria, CD. MX.

**ASESOR DEL TEMA:**

Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas

**SUSTENTANTE:**

Gladys Astudillo Medina

## ***Agradecimientos***

*A mi Padre Celestial, por su fidelidad y amor a mi vida.*

*Den gracias al SEÑOR, porque Él es bueno;  
Porque para siempre es Su misericordia.*

*Salmo 118: 1 NBL*

*A mis Padres, el Sr. Justino y la Sra. Gilberta (Agus y Gil) Por su constante amor y porque solo Dios conoce cuanto sacrificaron por ayudar a sus hijos a que tuviéramos una oportunidad de estudiar una carrera profesional.*

*A mis hermanos, por su compañía, conversaciones y por los juegos inventados, como la guerra de zapatos. A mi hermana Yadira por ser ejemplo de fortaleza y disciplina, a Oscar por su apoyo incondicional y su paciencia, a Lety por su alegría y perseverancia.*

*A mis hermanos José G. y Luis R. por ser fuente de apoyo constante en nuestra familia.*

*A mis sobrinos Frida, Ulises, César, Mateo, Marisol, Adair, Brayan, DIMITAS, Gabriel, Miguel, Anita, Juan Marcos y los que faltan, por ser de alegría constante.*

*A mis pequeños alumnos: Anita, Carlitos, Danielita, Rodrigo G., por sorprenderme con su esfuerzo y cuidado.*

*A mi tío Marcos, por ser mi primer profesor y a mi tía Anita por buscarnos y compartir su corazón sencillo.*

*A mis tíos Juanita y Dimas por abrirme las puertas de su casa y ser de apoyo en tiempos difíciles.*

*A Sara, Abigail, Mary, Saul, Gustavo, Mayra y Tadeo por ser mis hermanos en esta casa y compartir momentos de festejo y también los de debilidad.*

*A mi familia en la fe, a P. Perla, P. Eunice, P. Rebeca, P. Clara, P. Angélica, P. María, M. Sara y M. Abraham por su sacrificio, por sus oraciones para mi vida y para la vida de mi familia.*

*A cada integrante de cada actividad, las invitaciones, limpieza, transmisiones, mensajeros, por su ejemplo, para continuar.*

*Un especial agradecimiento a M. Sara B. y M. Daniel B. por sus oraciones cada domingo y cada estudio. Por los miembros del capítulo de Cuautitlán porque sin conocerme, han orado por mi vida.*

*A la Dra. Leticia G. por su incondicional apoyo y oraciones.*

*A Daina, Paty, Normita y Aby por los años de amistad y compañía.*

*A Adri R., Silvia G. y Magally V. por su amistad incondicional y constante en los años de universidad y actualmente.*

*Un especial agradecimiento a Caro C. por las conversaciones en este tiempo de proceso de titulación.*

*A Ronnie H. y la comunidad alrededor, por ser una isla de descanso*

*A mi tutora Dra. Viridiana, por su claridad apoyo y mucha paciencia.*

*A mis sinodales, por su pronta respuesta y apoyo.*

*A la Dra. Raquel L. A. por ser ejemplo de compromiso y trabajo constante.*

*A la Facultad de Química por los profesores y personal administrativo.*

*En este momento, pienso que debo estar olvidando a alguien más. Han sido muchas personas de las que he recibido ayuda, personas que tal vez, ya no volveré a ver como el Profesor Garay, mis amigos de la escuela, de ajedrez, de equipos de laboratorio, trabajo, de casa, de oración, mis profesores en diferentes grados, a mis alumnos, por los que me siento muy agradecida.*

*Doy gracias a Dios por sus vidas y porque en Él no hay coincidencias.*

*Porque somos hechura suya, creados en Cristo Jesús para buenas obras, las cuales Dios preparó de antemano para que anduviésemos en ellas. Efesios 2:1*

## Índice

Índice.....	3
Índice de figuras .....	6
Índice de tablas .....	7
1. Introducción.....	9
2. Marco Teórico .....	11
2.1 Marco legislativo e histórico referente a la industria Farmacéutica .....	11
2.1.1 Marco Legislativo.....	11
2.1.2 Marco histórico .....	14
2.2 Marco histórico del desarrollo de la normatividad. Otros giros industriales.	17
2.3 QBD (Quality By Desing). Calidad desde el Diseño.....	23
3. Gestión del Riesgo .....	27
3.1. Generalidades.....	27

3.2 Herramientas básicas .....	31
3.2.1 Herramienta 1. LLUVIA DE IDEAS.....	31
3.2.1.1 Descripción/Objetivo.....	31
3.2.1.2 Descripción de la Herramienta como Proceso.....	32
3.2.1.3 Ejemplo de aplicación.....	34
3.2.1.4 Ventajas/Desventajas .....	35
3.2.2 Herramienta 2: MAPEO DE PROCESOS.....	37
3.2.2.1 Descripción/Objetivo.....	37
3.2.2.2 Descripción de la Herramienta como Proceso.....	38
3.2.2.3 Caso teórico. Mapeo del proceso de Auditoría Externa a proveedores.....	40
3.2.2.4 Ventajas/Desventajas .....	41
4. Metodologías.....	44
4.1 Metodología 1: FODA .....	44
4.1.1 Historia .....	44
4.1.2 Descripción / Objetivo.....	44
4.1.3 Descripción de la Herramienta como Proceso.....	48
4.1.4 Caso teórico. Ejemplo. ....	50
4.1.5 Ventajas/Desventajas .....	53

4.2 Metodología 2: HACCP .....	54
4.2.1 Historia .....	54
4.2.2 Descripción/Objetivo.....	55
4.2.3 Descripción de la metodología como Proceso.....	56
4.2.4 Casos publicados en la literatura. Ejemplos de aplicación.....	62
4.2.5 Ventajas/Desventajas .....	68
5. Perspectivas.....	71
6. Referencias .....	75

## Índice de figuras

Figura 1. Pirámide de Kelsen. Industria Farmacéutica: medicamentos.....	13
Figura 2. Evolución de los enfoques de calidad. ....	24
Figura 3. Mapeo del proceso de auditoría externa.....	41
Figura 4. Los 7 principios del Sistema HACCP. ....	61

## Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de herramientas y metodologías a usar en análisis de riesgos.....	30
Tabla 2. Descripción de la herramienta lluvia de ideas como proceso. Elaborada por la autora. ....	33
Tabla 3. Descripción del mapeo de procesos como proceso .....	39
Tabla 4. Factores externos internos que pueden ser incluidos como fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas. ....	47
Tabla 5. Proceso de la Herramienta FODA. Elaborada por la autora.....	49
Tabla 6. FODA. Ejemplo teórico: Cumplimiento del indicador del programa de capacitación anual.....	52
Tabla 7. Proceso de la metodología HACCP. ....	59

Tabla 8. Casos publicados en la literatura sobre uso de HACCP en la Industria

Farmacéutica..... 67

## **1. Introducción**

Conocer la importancia y la aplicación de la Gestión de Riesgos es una necesidad dentro del perfil del Químico Farmacéutico Biólogo, ya que es un requisito establecido en la norma Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos; la cual constituye el marco de referencia normativo más importante para la Industria Farmacéutica en nuestro país.

Otra norma que hace énfasis en la importancia de la Gestión de riesgos es la ISO 9001:2015, la cual cuenta con un amplio rango de aplicaciones concernientes a muchos de los sectores en los que puede desempeñarse un QFB, resaltando aún más la importancia de contar con una guía que facilite la aplicación de alguna de las herramientas para la Gestión de Riesgos.

Como parte de un Sistema de Gestión de Calidad es necesario comprender que para obtener los beneficios esperados se debe de sistematizar la Gestión de Riesgos incluyendo los pilares de todo proyecto: Compromiso de la alta dirección y del personal, tomar en cuenta las necesidades de las partes interesadas, el enfoque a procesos y la toma de decisiones basada en evidencia.

La importancia de la Gestión de Riesgos debe ser entendida dentro de los costos de la calidad, concepto atribuido a Feigenbaum en un ensayo publicado en la década de 1950 (Sotolongo, 2001). Crosby menciona que “la calidad no cuesta, es gratis” expresando que la calidad tiene un costo económico, pero que este es totalmente redituable, o debería serlo. Entre los costos a eliminar serían los asociados a los costos sociales y de salud causados por defectos de calidad graves, como, por ejemplo, la falta de garantía de esterilidad, incidentes de contaminación, y errores de etiquetado o escasez de productos (ICH Q9(R1) QRM Final Business Plan, 2020).

Aunque se ha demostrado la utilidad y necesidad de la Gestión de Riesgos (cuyo principal objetivo es implementar una cultura de prevención), en la actualidad todavía hay dificultades para obtener todos sus beneficios por diversas razones, incluyendo la falta de objetividad de las evaluaciones de riesgo y la falta de claridad en la toma de decisiones basada en la información resultante. (ICH Q9(R1) QRM Final Business Plan, 2020).

Este trabajo servirá de apoyo para los estudiantes y profesionales que busquen comprender, aplicar y participar en el cumplimiento de los requisitos normativos de la Gestión de Riesgos, las opciones descritas son enunciativas, más no limitativas. También se incluye una guía de referencias documentales en la que se puede profundizar cada una de las técnicas no descritas en el presente trabajo.

## **2. Marco Teórico**

### **2.1 Marco legislativo e histórico referente a la industria Farmacéutica**

#### **2.1.1 Marco Legislativo**

El primer nivel jurídico por el que se rige la industria farmacéutica es la Constitución Política de Estados Unidos Mexicanos.

Posteriormente, la Ley General de Salud, emitida por la Secretaría de Salud, quien es la autoridad encargada de las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, por medio de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Finalmente, siguiendo la jerarquía tenemos los Reglamentos, Lineamientos y NOM's que regulan la industria farmacéutica. Algunos de estos documentos regulatorios son:

- Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
- Reglamento de Insumos para la Salud.

- Lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud.
- Lineamientos para las Disposiciones para los Estudios de Bioequivalencia.
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos.

En la Figura 1 se presenta la pirámide de Kelsen referente a la industria farmacéutica.



Figura 1. Pirámide de Kelsen. Industria Farmacéutica: medicamentos. Creación de la autora basada en la página de la Secretaría de Economía y la estructura referida en Galindo, 2018.

### **2.1.2 Marco histórico**

En la búsqueda de conservar la salud y el bienestar, la humanidad fue aprendiendo mediante prueba y error los riesgos de consumir ciertos alimentos y posteriormente, la preparación de diversos remedios de origen natural. Los principios activos, fármacos y medicamentos fueron una necesidad humana en la historia, pero como tal, el sector industrial farmacéutico tuvo su origen en Europa a partir de 1870 y se desarrolló e impulsó como consecuencia de las Guerras Mundiales.

Por ejemplo, como consecuencia de la Segunda Guerra Mundial se establecieron diferentes Asociaciones internacionales y en 1948 entró en vigor la constitución de la Organización Mundial de la Salud. En su página web se menciona que actualmente cuentan oficinas en 150 países, seis oficinas regionales y su sede en Ginebra, son la autoridad directiva y coordinadora en asuntos de sanidad internacional en el sistema de las Naciones Unidas.

Otras agencias regulatorias de importancia son:

- La Food & Drugs Administration, agencia del Departamento de Estados Unidos de Salud y Servicios Humanos, es la encargada en Estados Unidos de la protección de la salud pública mediante la regulación y supervisión de las medicinas, productos biológicos, equipos médicos, vacunas, suplementos alimenticios y productos veterinarios, entre otros. Su sede se encuentra en Maryland y cuenta con 223 oficinas y 13 laboratorios.

- En Europa figura la European Medicines Agency, EMEA. Este organismo fue fundado en 1995, actualmente tiene su sede en Londres. La agencia es responsable de las evaluaciones científicas de los tratamientos médicos desarrollados por las compañías farmacéuticas para uso en la Unión Europea.
- European Pharmaceutical Market Research Association. Su propósito es desarrollar y mejorar las normas y técnicas en Europa para la investigación de mercado en el ámbito de la salud. Asimismo, fortalece el papel de la asociación en los procesos de toma de decisiones, con el fin de apoyar a sus miembros en sus actividades internacionales.
- El Consejo Internacional para la Armonización (ICH) inaugurado en 1990 en Europa, evolucionó hasta establecerse como una asociación internacional, una entidad legal bajo la ley suiza en el 2015.

El Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S), se estableció en 1995 como extensión del Convenio sobre inspección farmacéutica (PIC, por sus siglas en inglés) de 1970.

PIC/S es un acuerdo de cooperación que tiene como objetivo armonizar los procedimientos de inspección en todo el mundo mediante el desarrollo de

normas en el campo de las BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) y facilitar la cooperación y la creación de redes entre las autoridades competentes.

Según la página del Gobierno de México, el 1 de enero de 2018 la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) inició su participación formal como miembro pleno del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S). El PIC/S comprende actualmente 54 Autoridades Participantes, provenientes de 50 países ubicados en todo el mundo (Europa, África, América, Asia y Australasia. (Picscheme.org, 2022).

En México la Secretaría de Salud es la entidad del Gobierno Federal enfocada en los temas de salud del país. El objetivo de la Secretaría es conducir la política nacional respecto a la asistencia social, servicios médicos y salubridad en general.

- La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. La COFEPRIS es una dependencia federal del gobierno mexicano fundada en el 2001 que está vinculada al Departamento de Regulación y Fomento Sanitario de la Secretaría de Salud. La comisión ejerce las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario de fármacos, dispositivos médicos, órganos, productos biológicos y sustancias químicas, entre otros.

## Cámaras y Asociaciones:

- Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica. La CANIFARMA fue fundada en 1946 bajo la Ley de Cámaras y Organismos Empresariales. Tiene como objetivo ser la representante institucional de la industria farmacéutica en México ante las autoridades.
- La Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica La AMIIF, fundada en 1950.
- Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos. La ANAFAM fue fundada en 1945 y es la asociación que representa los intereses de las empresas farmacéuticas, principalmente las compañías de capital mexicano.
- Asociación Farmacéutica Mexicana La AFMAC fue fundada en 1996.

## **2.2 Marco histórico del desarrollo de la normatividad. Otros giros industriales.**

La Gestión del Riesgo ha sido implementada de forma efectiva en varios sectores económicos, incluidos los negocios, los seguros, la seguridad en el trabajo, la salud pública, tecnología de la información, automotriz, farmacovigilancia, alimentos, aeroespacial, entre otras, además de las agencias que regulan estas industrias.

Aunque sí existen ejemplos del uso de la gestión de riesgos en la industria farmacéutica, actualmente siguen siendo limitados y no ejemplifican por completo todo el potencial que puede ofrecer la correcta Gestión del Riesgo, como se ha llevado a cabo, en otras industrias, como en la alimentaria, la aeroespacial o la automotriz (Reddy, et al., 2014).

La búsqueda del desarrollo de la Gestión del Riesgo ya no podría ser considerada como una fortaleza para las empresas farmacéuticas que cuenten con ella, sino solo un requerimiento que debe cumplir tomando en cuenta las actualizaciones de la regulación aplicables a la industria farmacéutica mencionadas anteriormente, pues la fabricación y el uso de un medicamento, incluidos sus componentes, implican necesariamente algún grado de riesgo.

La Gestión del Riesgo tiene sus raíces en diferentes sectores industriales y dependiendo del proceso que busquemos estudiar, podemos elegir alguna de las industrias con mayor experiencia, por ejemplo, en caso de estudiar la cadena de suministro, la industria que tiene mayor presencia en cuanto a referencias documentas son la automotriz, la alimentaria y la petrolera. (Prakash, et al., 2017). Podemos revisar el caso de la industria alimentaria, sabemos que el ser humano se ha dedicado a prevenir los daños generados por los alimentos que consume.

La preocupación por asegurar la inocuidad de los alimentos comenzó junto con el inicio de la agricultura y la necesidad de conservar los productos durante períodos

prolongados de tiempo. Poco a poco se fueron documentando más y más técnicas de conservación en diferentes partes del mundo (Valera, 2009).

Sin embargo, la necesidad de desarrollar una metodología que permitiera asegurar la calidad de los alimentos fue haciéndose cada vez más tangible, hasta que el requerimiento cobró una mayor importancia cuando se presentó la necesidad de conservar alimentos en las complicadas condiciones requeridas en los proyectos de la NASA. Con este antecedente, a finales de los años 50's se desarrolló la metodología HACCP, metodología recomendada para la industria farmacéutica en 1993 por la OMS en su informe 37.

El avance de la tecnología y la estandarización se desarrollaron de forma importante de la mano del concepto de Calidad. Comprendiendo a la Calidad como el cumplimiento de ciertas características de un producto, que permitan alcanzar la satisfacción del cliente, una definición más formal es “grado en el que un conjunto de características inherentes de un objeto cumple con los requisitos” (ISO 9000:2015).

Referente a la Calidad se destacan varios autores, sin embargo, los más sobresalientes son Deming, Juran y Crosby, quienes impulsaron su desarrollo después de la Segunda Guerra Mundial. La principal aportación aún utilizada de Deming es el ciclo PHVA (planificar, hacer, verificar y actuar).

El enfoque a procesos es una de las aportaciones más valiosas de Juran junto con la satisfacción al cliente. Finalmente, Crosby propuso la filosofía de “0 defectos” que impulsa el desarrollo de la calidad bajo diseño y la prevención de errores. (Benzaquen, 2016).

Estos autores fueron los fundadores de los principios básicos impulsados por la serie de normas ISO, desarrolladas, compiladas y revisadas por la Organización Internacional de Normalización.

En la página web de ISO se menciona su inicio de operaciones en 1949, con la participación de 25 países, actualmente cuentan con 165 organismos nacionales de normalización y su sede se encuentra en Suiza. (ISO.Org Acerca de nosotros, 2022).

El objetivo de la Organización ha evolucionado con el paso del tiempo y contempla ya no solo productos, sino también servicios. Contando actualmente con 23,574 estándares internacionales y documentos de tipo estándar, divididos en sectores técnicos, entre los cuales, los 5 principales son:

21,4% Tecnologías de la información, gráficos y fotografía

14,9% Ingeniería mecánica

12,6% Transporte

8,9% Materiales no metálicos

6,8% Material sanitario, médico y de laboratorio (ISO.org ISO en cifras, 2020).

En el numeral 0.3.3 de la norma ISO 9001 versión 2015 se incluye el concepto “pensamiento basado en riesgos”, describiéndolo como esencial para un sistema de gestión de calidad eficaz. También se señala la importancia de la toma de acciones para abordar las áreas de oportunidad y así prevenir los efectos negativos.

Por otro lado, el numeral 6.1. “Acciones para abordar riesgos y oportunidades”, de la sección de planificación, describe las principales consideraciones para la gestión de riesgos, con el fin de asegurar que el sistema de gestión de la calidad pueda lograr los resultados previstos, aumentar los efectos deseables, prevenir o reducir efectos no deseados y lograr la mejora continua.

La Norma ISO aplicable para la industria alimentaria, la ISO 22000:2018(es). “Sistemas de gestión de la inocuidad de los alimentos. Requisitos para cualquier organización en la cadena alimentaria”, en su numeral 8 describe los requisitos de HACCP, al igual que los prerrequisitos necesarios para su aplicación.

En el caso del análisis de riesgos referente a los lugares del trabajo podemos reparar en la Organización Internacional del Trabajo, la OIT y sí consideramos marcos internacionales, a la ISO 45001:2018 “Sistemas de gestión de la seguridad y salud en el trabajo — Requisitos con orientación para su uso”, desprendida de la

norma anterior OHSAS 18001 (Occupational Health and Safety Assessment Series) expedida por British Standards Institution (BSI).

Otro importante aporte a la gestión de riesgos fue el generado por la industria automotriz, en la cual se desarrollaron principalmente las metodologías de AMEF, FMCA y FTA, del que existe el referente internacional ISO/TS 16949.

Otra norma indispensable para revisar es la de Sistemas de Gestión de Seguridad de la Información (SGSI), pues es un área indispensable para todo tipo de sector industrial.

En el marco de la industria farmacéutica el control, la protección y la disposición de los documentos es indispensable para el correcto funcionamiento de la organización, en referencia a este tema se cuenta con la ISO / IEC 27001: 2013 Tecnología de la información - Técnicas de seguridad - Sistemas de gestión de seguridad de la información - Requisitos.

En cuanto a gestión de riesgos en la industria farmacéutica, tiene una aplicación fundamental debido al tiempo de contingencia causado por la pandemia causada por COVID-19, pues se intensificó el uso de información documentada en formato digital y se propone su uso también para aumentar la velocidad y eficacia de la toma de decisiones (Sokolov,2020), por lo que es de importancia el conocimiento, la formación y la aplicación de esta ISO en cuanto a la seguridad de la información.

Se espera que la correcta aplicación de la gestión de riesgos facilite la integración, la optimización y el uso de tecnologías innovadoras con las ya existentes. (Mollah, et al., 2014)

Una de las salidas de la norma ISO / IEC 27001: 2013 es un Plan de Continuidad del Negocio cuyo objetivo es asegurar la realización de los entregables de cada proceso o servicio. Dependiendo de la organización puede basarse en la ISO 22301:2012 Seguridad de la sociedad – Sistemas de gestión de la continuidad del negocio – Requisitos. que amplía la aplicabilidad a otros rubros industriales.

El referente internacional a Gestión de Riesgos se compila en la familia ISO 31000, en la que se describe como objeto de campo, proporcionar directrices para gestionar el riesgo al que se enfrentan las organizaciones, cuya aplicación puede adaptarse a cualquier organización y a su contexto sin ser específico de una industria o un sector, con la posibilidad de utilizarse en cualquier actividad incluyendo la toma de decisiones a todos los niveles (ISO 31000:2018)

### **2.3 QBD (Quality By Desing). Calidad desde el Diseño**

Históricamente, el aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica ha atravesado varios enfoques distintos, comenzando con la Calidad por ensayo o

prueba hasta llegar a la QbD. La evolución de estos diferentes enfoques se puede observar en la Figura 2:

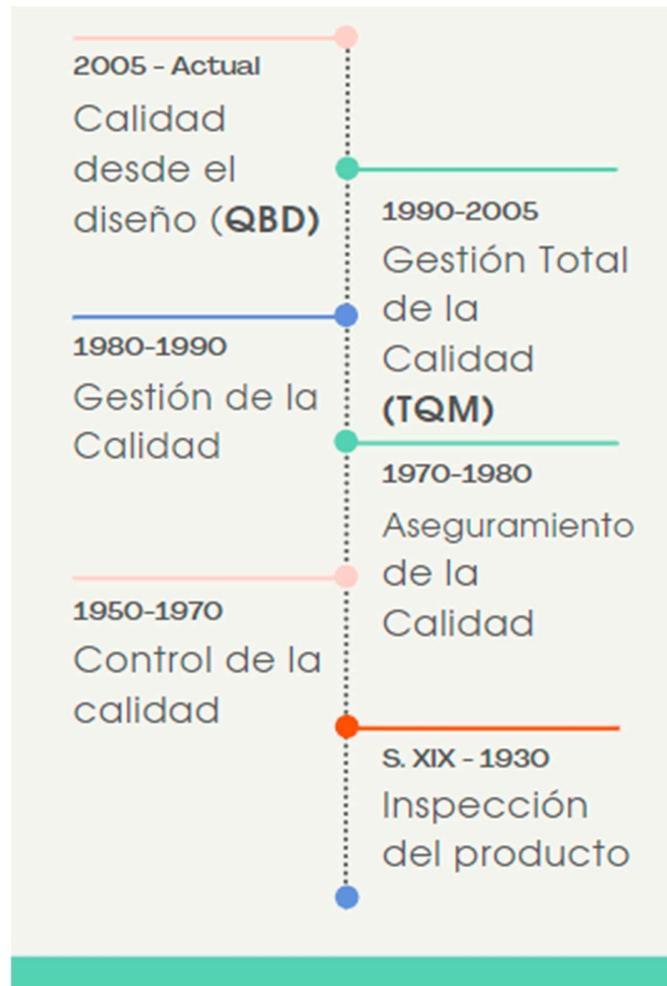


Figura 2. Evolución de los enfoques de calidad. Creación de la autora basada en García, Vallejo y Mora, 2015

Analizando la Figura 2, podemos observar que esta evolución en el enfoque de la calidad no implica un cambio por completo en los conceptos, sino más bien un

crecimiento, ya que los enfoques nuevos engloban algunas de las características de sus predecesores.

Por su parte, la Calidad desde el Diseño (QbD por sus siglas en inglés) surgió en la década de los 90's, pero no fue hasta el 2004 que la FDA lo redactó como una propuesta.

Anteriormente la mayoría de las empresas farmacéuticas buscaban y aplicaban la "Calidad farmacéutica por Ensayos" (QbT), enfoque en el que estaba basado el marco regulatorio de la Industria Farmacéutica. La calidad del producto se buscaba a través de una serie de pruebas extensas a las materias primas, productos intermedios en proceso y productos finales. (Yu, X., et al., 2019)

La Calidad desde el Diseño consiste en establecer los objetivos, en cuanto al perfil de calidad deseado para el medicamento, para el proceso y para los controles en proceso, basados en los conocimientos científicos actuales y en la gestión de riesgos.

Para su aplicación la industria Farmacéutica cuenta con las guías ICH Q8 Desarrollo Farmacéutico, ICH Q11 Desarrollo y Fabricación de Principios Activos, ICH Q10 Sistemas de Calidad y en particular sobre la Gestión de la evaluación de Riesgos,

la ICH Q9; además de diversas publicaciones que describen su implementación generando así conocimiento basado en la práctica.

La toma de decisiones basada en la aplicación de la Gestión de Riesgos debe de abarcar todas las etapas de producción y las de la cadena de suministro, aún cuando actualmente no se cuente con amplias referencias en todos los ámbitos (Bak, 2018) es posible y necesario basar el marco teórico tomando en cuenta el desarrollo en otros sectores industriales con mayor experiencia en el desarrollo e implementación de las herramientas y metodologías necesarias.

### **3. Gestión del Riesgo**

#### **3.1. Generalidades**

En la norma ISO 31000:2018, se define a la gestión de riesgo como las actividades coordinadas para dirigir y controlar la organización con relación al riesgo.

Riesgo a su vez se define como: Efecto de la incertidumbre sobre los objetivos específicos. Un efecto es una desviación respecto a lo previsto. Puede ser positivo, negativo o ambos, y puede abordar, crear o resultar en oportunidades y amenazas. Los objetivos pueden tener diferentes aspectos y categorías, y se pueden aplicar a diferentes niveles. Con frecuencia, el riesgo se expresa en términos de fuentes de riesgo, eventos potenciales, sus consecuencias y sus probabilidades. (ISO 31000:2018)

En la quinta edición de la Norma ISO 9001 por primera vez aparece un apartado refiriéndose a las acciones para abordar riesgos y oportunidades dentro de la sección de Planificación; así como el pensamiento basado en riesgos.

El pensamiento basado en riesgos siempre estuvo presente al buscar las acciones preventivas, atender las no conformidades y asegurar el compromiso de las partes interesadas; sin embargo, al mencionarlo explícitamente, se hace énfasis en la

importancia de la cultura del pensamiento basado en riesgos como un principio inherente a un Sistema de Gestión de Calidad eficaz (ISO 9001:2015).

En el sexto numeral de la vigente Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos se hace referencia a la Gestión de Riesgos de Calidad como requisito en un apartado independiente, respecto a la versión anterior.

Revisando la normatividad podemos observar que la gestión de riesgo es necesario para comprender y cumplir los requisitos, las necesidades y expectativas de las partes interesadas, que incluyen las entidades regulatorias que están en constante evolución. (Mollah, et al., 2014).

La Gestión de Riesgos de Calidad es redactado como requisito que debe de ser de una forma científica y sistemática. Lo que indica que debe estar basado en metodologías de análisis comprobables y al hablar de un sistema describe todas las partes implicadas que el mismo rubro señala, recomendado la consulta del Anexo 20 de la Guía para las BPF de medicamentos de la PIC/S.

Este Anexo 20 usa como modelo básico el ciclo de Deming, añadiendo un listado de herramientas básicas y metodologías más complejas con sus recomendaciones de aplicación. La Tabla 1 toma como base esta información a modo de síntesis:

Herramientas Básicas	Metodologías
<p>Diagrama de Flujo</p> <p>Lluvia de ideas</p> <p>Hojas de verificación</p> <p>Mapeo de procesos</p> <p>Diagrama de causa y efecto (pescado o de Ishikawa)</p>	<p>FODA (Fortalezas, Oportunidades, Debilidades, Amenazas)</p> <p>AMEF (Análisis de Efectos y Modo de Falla)</p> <p>FMECA (Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad)</p> <p>FTA (Análisis de Árbol de Fallos)</p> <p>HACCP (Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control)</p> <p>HAZOP (Análisis de Peligros y Operabilidad)</p> <p>PHA (Análisis de Peligro Preliminar)</p>

	<p>Clasificación y Filtrado de Riesgos</p> <p>Herramientas estadísticas de apoyo</p>
--	--

Tabla 1. Clasificación de herramientas y metodologías a usar en análisis de riesgos. Elaborada por la autora, tomando como base Anexo 20 de la Guía para las BPF de medicamentos de la PIC/S.

En los siguientes capítulos se presentarán dos ejemplos de herramientas básicas (lluvia de ideas, mapeo de procesos) y dos herramientas (FODA, HACCP) adoptando el modelo de procesos propuesto por la ISO 9001:

**Entrada-Proceso-Salida.**

Se incluyen en la “entrada” los procesos o indicadores que se pueden utilizar en cada herramienta. En la columna de “proceso” se describen los pasos más significativos de la herramienta y algunas recomendaciones, sin embargo, es importante mencionar que esta lista de pasos es enunciativa no limitativa. Finalmente, en la “salida”, se mencionan los resultados que pueden esperarse de cada herramienta

## **3.2 Herramientas básicas**

### **3.2.1 Herramienta 1. LLUVIA DE IDEAS**

#### **3.2.1.1 Descripción/Objetivo**

La lluvia de ideas se utiliza principalmente para iniciar un proceso de análisis de riesgos. Con el objetivo de abarcar la mayoría de las visiones de los diferentes departamentos involucrados en un proceso, es recomendable que se realice en una reunión multidisciplinaria tomando en cuenta así todas las aportaciones de las partes interesadas.

El material necesario es una pizarra u hojas de papel bond de preferencia blancos y al principio no es necesario imponer un orden de participación entre los integrantes, lo que sí es importante, es asegurarse de que todos participen y por lo menos hagan una aportación. Al ser un grupo multidisciplinario es importante contar con el punto de vista de cada etapa, persona, o departamento involucrado en el proceso.

Al iniciar también es importante anotar el nombre del proceso o la etapa del proceso al inicio de la pizarra para que todo el personal dirija toda participación hacia las condiciones establecidas de la etapa o el proceso a estudiar.

Durante el desarrollo de la lluvia de ideas, no se realiza la clasificación, juicio, descarte, ni otro procesamiento, con el fin de anotar el mayor número de ideas y percepciones. El tratamiento de la información se hará posterior al término de la compilación de las ideas del grupo.

#### **3.2.1.2 Descripción de la Herramienta como Proceso**

A continuación, en la Tabla 2 se describe la herramienta lluvia de ideas como proceso.

<b>Entrada</b> <b>Aplicación a</b> <b>procesos/indicadores</b>	<b>Proceso</b> <b>Recomendaciones y</b> <b>pasos significativos</b>	<b>Salida</b> <b>Resultados</b>
<p>Reunión del grupo multidisciplinario (buscando abarcar la mayor parte de los posibles riesgos de un proceso).</p> <p>Material: Pizarrón o pliegos de papel bond de preferencia blancos</p> <p>Marcadores o gises</p> <p>Facilitador (organiza y asigna los turnos de participación) y secretario (Anota todas las ideas expresadas)</p>	<p>Enlistar cada uno de los factores de riesgos.</p> <p>Enlistar cada una de las etapas en el proceso que genere riesgos.</p> <p>Descripción del proceso, de la etapa o situación particular enumerando la mayor parte de características con el fin de llegar a una descripción exhaustiva.</p>	<p>Lista de factores de riesgos.</p> <p>Lista de etapas del proceso en las que se presentan riesgos.</p> <p>Se recomienda hacer la clasificación al final y agruparlas para evitar repeticiones.</p>

Tabla 2. Descripción de la herramienta lluvia de ideas como proceso. Elaborada por la autora.

### **3.2.1.3 Ejemplo de aplicación.**

Caso: Consideraciones a revisar y medidas a asegurar para disminuir el riesgo de posible contagio COVID-19 en una reunión laboral de 3 directivos en una sala de juntas durante el mes de septiembre de 2020.

Listado lluvia de ideas: (Quitando repeticiones y agrupándolas)

- Confirmar la necesidad de que la reunión sea llevada de forma presencial, reconsiderar la opción de reunión virtual.
- Clasificación del semáforo epidemiológico tanto en el lugar de la reunión laboral como el origen de cada uno de los asistentes.
- Revisar la exposición al contagio durante el traslado/transporte del personal hacia la sala de juntas.
- De qué zona proviene cada asistente.
- Condiciones de salud de cada asistente.

- Asegurar el Equipo de Protección Personal necesario durante la reunión y traslado de cada uno de los asistentes.
- Contar con un procedimiento de sanitización de las áreas comunes.
- Contar con capacitación referente a las medidas de autocuidado, higiene y seguridad relacionadas con la disminución de riesgo de contagio COVID tanto de los asistentes a la reunión como de todo el personal involucrado.

#### **3.2.1.4 Ventajas/Desventajas**

##### **Ventajas**

- Se puede obtener una larga lista de factores que intervienen en un proceso/situación.
- Al participar un grupo multidisciplinario se toma en cuenta la perspectiva de cada uno en un mismo proceso/situación.
- Al inicio de cualquier análisis de riesgos es de gran ayuda y aporte al considerar la diversidad de factores y perspectivas con el fin de contar con la mayor información posible a tratar.

- Es una herramienta sencilla con la que se puede comenzar la identificación de riesgos a tratar después con herramientas por ejemplo como la espina de pescado o AMEF (Análisis de Efectos y Modo de Falla) (Ismael, O. A. y Ahmed, M. I., 2020).

### **Desventajas**

- Para la aplicación de la información obtenida, por lo general requiere una continuación por medio de la aplicación de alguna otra herramienta para la clasificación, priorización y análisis de las salidas obtenidas.

## **3.2.2 Herramienta 2: MAPEO DE PROCESOS**

### **3.2.2.1 Descripción/Objetivo**

El Mapeo de procesos y en sí la visión de proceso es sumamente útil y muchas veces indispensable para el análisis y posteriormente la gestión del riesgo de cada proceso.

En el numeral 3.4.1 de la norma ISO 9001:2015 define al proceso como:

“Un conjunto de actividades mutuamente relacionadas que utilizan las entradas para proporcionar un resultado previsto”. El “resultado previsto” de un proceso se denomina usualmente salida, producto o servicio, depende del contexto de la referencia.

Las entradas de un proceso son generalmente las salidas de otros procesos y las salidas de un proceso son generalmente las entradas de otros procesos.

Dos o más procesos en serie que se interrelacionan e interactúan pueden también considerarse como un proceso.

Los procesos en una organización (3.2.1) generalmente se planifican y se realizan bajo condiciones controladas para agregar valor.”

El mapeo de procesos puede ser tan sencillo o complejo como sea requerido por el mismo objetivo del análisis, el proceso, las etapas y los departamentos que

interactúan. Esta herramienta es básica en la industria farmacéutica ya que permite visualizar y comprender un proceso más fácilmente. También es un paso previo de otras herramientas como HACCP y AMEF.

### 3.2.2.2 Descripción de la Herramienta como Proceso

A continuación, en la Tabla 3 se describe al mapeo de procesos como proceso.

<b>Entrada</b> <b>Aplicación a</b> <b>procesos/indicadores</b>	<b>Proceso</b> <b>Recomendaciones y</b> <b>pasos significativos</b>	<b>Salida</b> <b>Resultados</b>
Dueño del proceso. Material: Herramientas online de mapeo de procesos o programas básicos para la organización de las etapas del proceso.	Describir y organizar cada una de las etapas en el proceso. Descripción del proceso, de la etapa o situación particular enumerando la mayor parte de características con el fin de llegar a	Mapa de proceso y listado de posibles riesgos.

	<p>una descripción exhaustiva.</p> <p>Usar esta descripción para obtener un diagrama del proceso en el que se represente de manera visual el proceso completo.</p> <p>De ser posible, verificar el mapa en el lugar del proceso.</p> <p>Generar una lista de los posibles riesgos por etapa o general, asegurando que se tomaron en cuenta todas las etapas del proceso.</p>	
--	--	--

Tabla 3. Descripción del mapeo de procesos como proceso

### **3.2.2.3 Caso teórico. Mapeo del proceso de Auditoría Externa a proveedores**

En la Figura 3 se muestra el diagrama del proceso de auditoría externa a proveedores, a partir del diagrama podemos observar e inferir los riesgos del proceso y enlistarlos, por ejemplo, que:

- Ausencia de algún documento.
- No se resuelven por completo las autorizaciones externas e internas.
- En el caso de auditorías en sitio, que, por una condición externa, por ejemplo, la contingencia por Covid-19, no se puedan realizar.
- Retraso en la entrega del Plan de Acción (auditado).

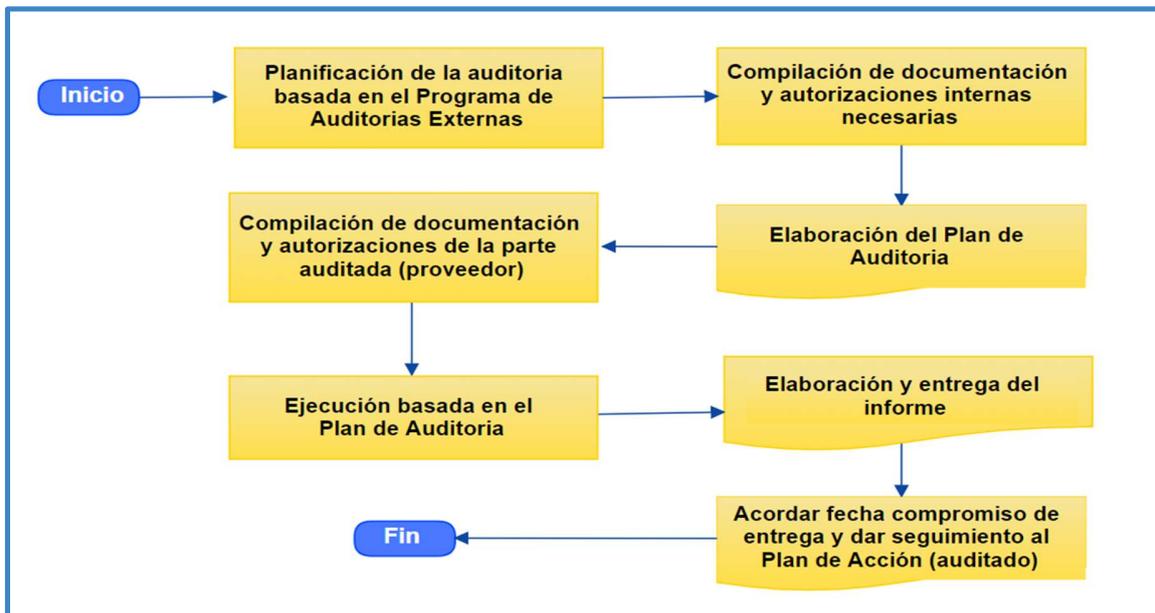


Figura 3. Mapeo del proceso de auditoría externa. Creación de la autora.

### 3.2.2.4 Ventajas/Desventajas

#### Ventajas

El mapeo es una herramienta que puede ayudarnos a organizar y describir posteriormente con mayor detalle cada etapa de un proceso, incluyendo las secciones de material, comunicación, procedimientos, formatos involucrados, etcétera, con el fin de hallar las etapas en las que se pueda presentar un riesgo.

Además, nos ayuda a identificar la secuencia de cada etapa del proceso y nos permite ver la interacción entre las diferentes etapas del proceso, o entre otros procesos, proporcionando una visión más amplia del conjunto de procesos de una organización.

El mapeo de procesos es de gran utilidad para trabajar en conjunto con otras herramientas, por ejemplo, AMEF, HAZOP y HACCP.

### **Desventajas**

No es una herramienta fácil de comprender, por lo que debe asegurarse que contiene la información suficiente para que cualquiera pueda interpretarlo y comprenderlo, incluyendo la simbología de los diagramas de proceso, y en caso de que la empresa use símbolos adicionales, asegurarse que se comunique a todas las partes interesadas.

Es útil como parte de la detección de posibles riesgos. Una vez elaborado el mapa debe combinarse con alguna otra herramienta, por ejemplo, lluvia de ideas y para la clasificación y categorización de los riesgos, con metodologías como AMEF; HACCP, HAZOP, matriz de riesgos, entre otras.

Puede ser suficiente para algunos procesos simples, como el llenado de formatos, sin embargo, para procesos más complejos, por ejemplo, la auditoría de terceros es

necesario continuar con otra metodología para llegar a fundamentar la toma de decisiones respecto a la gestión del riesgo del proceso.

## **4. Metodologías**

### **4.1 Metodología 1: FODA**

#### **4.1.1 Historia**

La Matriz FODA (Fortalezas, Oportunidades, Debilidades, Amenazas) o también llamada DAFO o SWOT (por sus siglas en inglés Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats). Es ampliamente utilizada como una herramienta estratégica. Aunque su origen no es claro, se pueden rastrear sus primeras aplicaciones entre los años 1960 y 1980 dependiendo del autor consultado, (Pérez, 2011). Su aplicación a los procesos, equipos y organizaciones ayuda en la toma de decisiones.

#### **4.1.2 Descripción / Objetivo**

La gestión de riesgos nos permite identificar, medir, priorizar y mitigar (o transferir) los posibles riesgos asociados a un proceso. La matriz FODA puede ser utilizada como una herramienta de diagnóstico y clasificación en procesos operativos, estratégicos y de apoyo (Betlloch-Mas y otros, 2019). También puede ser utilizada en las fases de investigación y desarrollo (Terblanche, 2008), validaciones (Canto, Martins and Soares, 2014), o durante la gestión de procesos y cadena de valor en la industria farmacéutica (Flemming, 2019), entre otras aplicaciones.

Su principal objetivo es clasificar las características internas de un proceso en fortalezas y debilidades; y a las externas, a su vez en oportunidades y amenazas. (Canto, Martins y Soares, 2014). En la tabla 4 se enlistan una serie de factores que pueden ser clasificados dentro de la matriz FODA.

**Los factores internos pueden incluir fortalezas y debilidades en:**

Participación del personal (Reclutamiento y selección, desempeño, remuneraciones, capacitación).

Definición y cumplimiento de los roles, responsabilidades y autoridades en la organización.

Producto o Servicio: Diseño y desarrollo, validación, enfoque a los requisitos del cliente.

Liderazgo. Compromiso de la dirección, clima organizacional.

Indicadores: Seguimiento y comunicación a toda la organización.

Finanzas: Rentabilidad, inversión, liquidez.

Enfoque a procesos: Documentación, logística, cadena de valor, mejora continua.

Enfoque de sistema para la gestión.

Gestión del riesgo, enfoque basado en hechos para la toma de decisiones.

Los requisitos de las partes interesadas internas: empleados y accionistas.

**Los factores externos pueden incluir oportunidades y amenazas:**

Los requisitos de las partes interesadas externas que pueden incluir: los clientes, los gobiernos, las organizaciones no gubernamentales, los proveedores, los competidores.

Economía: inflación.

Mercado: Análisis del mercado, segmentación, crecimiento, canal de distribución, promoción, precios.

Marco normativo y legal.

Eventos no esperados: Desastres naturales, epidemias, etc.

Tabla 4. Factores externos internos que pueden ser incluidos como fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas. Elaborada por la autora basada en ISO 9001:2015 e Hidalgo, 2011

### 4.1.3 Descripción de la Herramienta como Proceso

En la tabla 5, se describe a la herramienta FODA de acuerdo con el modelo de procesos propuesto por la ISO 9001.

<b>Entrada</b> <b>Aplicación a</b> <b>procesos/indicadores</b>	<b>Proceso</b> <b>Recomendaciones y</b> <b>pasos significativos</b>	<b>Salida</b> <b>Resultados</b>
<p>Reunión del grupo multidisciplinario (buscando abarcar la mayor parte de los posibles riesgos de un proceso).</p> <p>Material: Herramientas Online o programas básicos para la realización de la tabla de FODA</p>	<p>Determinar factores externos e internos que influyen en el proceso analizado, mediante una reunión multidisciplinaria y de todas las áreas involucradas en tal proceso o indicador.</p> <p>Puede determinarse una calificación cualitativa o cuantitativa</p>	<p>Tabla o matriz FODA</p> <p>Toma de decisiones</p> <p>Planificación</p> <p>Acciones preventivas</p> <p>Acciones correctivas</p> <p>Gestión del riesgo por proceso</p> <p>Observar la necesidad de profundizar con una herramienta / metodología más.</p>

	<p>Para la organización de los factores se puede combinar con la Herramienta 5 M: Mano de obra, Maquinaria, Medición, Métodos y Materiales.</p>	
--	---	--

Tabla 5. Proceso de la Herramienta FODA. Elaborada por la autora.

Se recomienda realizar un FODA por proceso o por indicador, entendiendo los factores internos en los que participa el dueño del proceso, mientras los externos están constituidos por las otras áreas o departamentos con los que interactúa. De esta forma se conseguirá reconocer cuellos de botella que demoran la gestión de los procesos (Canto, Martins and Soares, 2014), fortalezas y oportunidades a desarrollar y amenazas y debilidades a disminuir o eliminar.

#### 4.1.4 Caso teórico. Ejemplo.

En la tabla 6 se muestra un ejemplo teórico sobre el indicador del proceso de capacitación: cumplimiento al 95% del programa anual 2020 frente a la amenaza externa de contingencia COVID-19. El objetivo es dar cumplimiento en tiempo y forma.

	<b>Factores positivos</b>	<b>Factores negativos</b>
	<b>Fortalezas</b>	<b>Debilidades</b>
<b>Factores internos:</b>	<p>Mano de obra: Conoce su programa anual de capacitación</p> <p>Maquinaria: Se cuenta con la infraestructura necesaria, aún para los cursos online para el personal administrativo.</p> <p>Medición: Se lleva a cabo mensualmente</p> <p>Métodos: Ya se encuentran documentados y aprobados por la Alta Dirección</p> <p>Materiales: Los recursos se</p>	<p>Mano de obra: Dependen del permiso y los tiempos de los procesos de los que son dueños. Algunos jefes de área no están convencidos sobre la necesidad de llevarlo a cabo.</p> <p>Maquinaria: Solo se cuenta con aulas para los cursos para el personal operativo, no hay opción confirmada sobre cursos online.</p> <p>Medición: Se debe tomar en</p>

	<p>encuentran documentados y aprobados. Asegurados para todos los niveles en forma presencial. Para modalidad online, solo está asegurado para el personal administrativo.</p>	<p>cuenta los tiempos modificados debido a la contingencia actual.</p> <p>Métodos: Deben ser actualizados para resolver la condición actual, en particular para el personal operativo.</p> <p>Materiales; solo asegurado en formato presencial.</p>
	<b>Oportunidades</b>	<b>Amenazas</b>
<b>Factores externos</b>	<p>Ahorro económico de capacitación a mandos altos y medios en cuanto a viáticos y tiempos de desplazamiento.</p> <p>Cumplimiento óptimo de la capacitación aún en contingencia en formato Home Office para personal administrativo.</p>	<p>La condición externa de contingencia hace difícil la impartición de la capacitación para el personal operativo, pues no todos cuentan con los medios para tomarla vía online.</p> <p>Es requisito de la NOM 059 la capacitación, calificación y verificación de la efectividad de la capacitación del</p>

		<p>personal en BPF, higiene, vestido y temas técnicos relacionados a su actividad.</p> <p>La contingencia puede alargarse o repetirse, disminuyendo los tiempos posibles del cumplimiento de este requisito normativo.</p>
--	--	--

Tabla 6. FODA. Ejemplo teórico: Cumplimiento del indicador del programa de capacitación anual. Elaborada por la autora.

Este ejemplo a su vez es resultado de una secuencia de FODAS de capacitación puede ser de lo general hasta la resolución y observación de un caso particular, tomando en cuenta una amenaza detectada en una matriz anterior. Se recomienda continuar con la actualización del proceso de capacitación en donde se tomen en cuenta los recursos, la comunicación sobre los cambios basados en la necesidad para solucionar la adaptación a la condición externa. Lo que mantendrá el cumplimiento del indicador, en caso de repetirse de nuevo la condición señalada.

#### **4.1.5 Ventajas/Desventajas**

##### **Ventajas**

Es una metodología sencilla de realizar por lo que, se necesita relativamente poca capacitación.

Esta clasificación de riesgos permite determinar en qué factores podemos actuar internamente.

Permite la toma de decisiones en base a los factores internos, externos, positivos y negativos.

##### **Desventajas**

Para procesos complejos, es necesaria una secuencia de FODAS para lograr una matriz que nos permita la toma de decisiones respecto a cada etapa del proceso o en su caso, apoyarnos de otras herramientas como AMEF o HACCP.

## **4.2 Metodología 2: HACCP**

### **4.2.1 Historia**

La metodología HACCP se originó en la industria aeroespacial en Estados Unidos, la NASA, con el objetivo principal de resguardar la salud de los tripulantes de viajes espaciales, pues el costo de que enfermaran durante los viajes a causa de la comida podría ser fatal en esas condiciones. Con ese objetivo se desarrolló esta metodología alrededor de los años 60.

En 1973, la Pillsbury Company publicó el primer documento detallando la técnica del sistema HACCP, Food Safety through the Hazard Analysis and Critical Control Point System, usado como referencia para entrenamiento a los inspectores de la FDA. (Almeida, et al., 2019)

Sin embargo, no fue hasta el informe no. 37 de la OMS del 2003, cuando se recomendó la aplicación de esta metodología para la industria farmacéutica. En particular en las etapas de diseño, producción y aplicación de productos farmacéuticos. (WHO, thirty-seventh report, 2003)

Actualmente, forma parte de las recomendaciones de la FDA, la ICH y en el caso de México, la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, en donde se señala la importancia de esta

metodología, con el fin de identificar y mitigar los riesgos inherentes al diseño, producción, análisis, almacenamiento y distribución de estos productos sobre la salud humana.

#### **4.2.2 Descripción/Objetivo**

Esta metodología es de las más desarrolladas por lo que puede utilizarse principalmente en los procesos de producción y validación. Requiere de un amplio conocimiento del proceso, la reunión de las áreas que integran dicho proceso y una capacitación previa para conocer los principios y la aplicación de un Sistema HACCP.

Es un método que describe a detalle un proceso complejo, de tal forma que permite determinar posibles problemas, que pueden tener una influencia crítica en la calidad del producto. Así se puede canalizar mejor los recursos al dirigirlos a los puntos críticos identificados. (Bansal, et al., 2012)

En el Anexo 20 de la Guía para las BPF de medicamentos de la PIC/S, se recomienda su uso para la industria farmacéutica para identificar y gestionar los riesgos asociados con los peligros físicos, químicos y biológicos. Es un sistema que toma en cuenta la Calidad desde el Diseño y los beneficios de su aplicación no solo incluyen los procesos de fabricación, sino también se puede utilizar en etapas de los procesos de almacén y distribución.

### **4.2.3 Descripción de la metodología como Proceso**

En la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, se recomienda el Anexo 20 de la Guía para las BPF de medicamentos de la PIC/S.

El Sistema HACCP está descrito en el anexo 7 de la Serie de Informes Técnicos No. 908, 2003 de la OMS; Aplicación del Análisis de Riesgos y Control de Puntos Críticos (HACCP) metodología para productos farmacéuticos. (Anexo 7, WHO, thirty-seventh report, 2003)

Se debe tomar en cuenta que esta metodología al ser originalmente orientada a la industria alimentaria cuenta con un mayor historial de aplicaciones en esta industria y por lo tanto, con una mayor experiencia, por lo que se recomienda revisar la actualización de las Normas de este ramo, entre las cuales se encuentran:

Norma ISO 22000:2018 Sistemas de gestión de la inocuidad de los alimentos. Requisitos para cualquier organización en la cadena alimentaria.

Norma Oficial Mexicana NOM-251-SSA1-2009, Prácticas de higiene para el proceso de alimentos, bebidas o suplementos alimenticios. En su apéndice A. En la que se aclara que los principios del sistema de HACCP establecen los fundamentos

de los requisitos para la aplicación del sistema, mientras que las directrices ofrecen orientación en la práctica.

Los peligros que se toman en cuenta en el Sistema HACCP se clasifican como agentes biológicos, químicos o físicos u operaciones que pueden causar enfermedades o lesiones si no se controlan, en la industria farmacéutica, en sus procesos, y por las sustancias que son tratadas, tanto materia prima como producto, se pueden presentar varios de estos peligros en diferentes etapas, por lo que HACCP es una metodología integral que puede ser mejor aprovechada al ser aplicada por etapa en los procesos críticos. (Haleem, et al, 2015)

En la tabla 7, podemos observar la metodología HACCP como proceso, basada en el Anexo 7, WHO, thirty-seventh report, 2003. En la que podemos notar la necesidad de un grupo multidisciplinario, una capacitación anterior y que el proceso consta en una metodología de 12 pasos, basados en los 7 principios HACCP, que se pueden observar en la figura 4.

Los 7 principios HACCP son:

1. Realizar un análisis de peligros;
2. Determinar los puntos críticos de control (PCC);
3. Establecer un límite o límites críticos;
4. Establecer un sistema de vigilancia del control de los PCC;
5. Establecer las medidas correctivas que han de adoptarse cuando la vigilancia indica que un determinado PCC no está controlado;

6. Establecer procedimientos de comprobación para confirmar que el Sistema de HACCP funciona eficazmente y 7. Establecer un sistema de documentación sobre todos los procedimientos y los registros apropiados para estos principios y su aplicación.

<b>Entrada</b> <b>Aplicación a</b> <b>procesos/indicadores</b>	<b>Proceso</b> <b>Recomendaciones y pasos</b> <b>significativos</b>	<b>Salida</b> <b>Resultados</b>
<p>Reunión del grupo multidisciplinario, buscando abarcar la mayor parte de los posibles riesgos de un proceso.</p> <p>Capacitación previa sobre principios y directrices HACCP.</p> <p>Material: Herramientas Online o</p>	<p>Metodología para farmacéutica descrita en el Anexo 7 del informe 908 de la OMS:</p> <p>1: Formar el equipo HACCP</p> <p>2 y 3: Describir el producto y proceso, e identificar el uso previsto</p> <p>4: Elaborar diagramas de flujo</p> <p>5: Confirmar in situ el diagrama de flujo</p> <p>6: Analizar riesgos (Principio 1)</p>	<p>Toma de decisiones</p> <p>Planificación</p> <p>Acciones correctivas</p> <p>Gestión del riesgo por proceso</p> <p>Seguimiento de los puntos críticos en diversas fases del proceso de producción, almacenaje y distribución.</p>

<p>programas básicos para la realización de flujogramas o diagramas de flujo.</p>	<p>7: Determinar PCC (Principio 2)  8: Establecer límites críticos (Principio 3)  9: Establecer un sistema de control para monitorear los PCC (Principio 4)  10: Establecer acciones correctivas para PCC fuera de control (Principio 5)  11: Establecer procedimientos de verificación (Principio 6)  12: Documentar la implementación del sistema HACCP (Principio 7)</p>	
---	---	--

Tabla 7. Proceso de la metodología HACCP. Elaborada por la autora, basado en Anexo 7, WHO, thirty-seventh report, 2003

# Principios HACCP

Realizar un análisis de peligros

PRINCIPIO  
**01**



PRINCIPIO  
**02** Determinar los puntos críticos de control (PCC)

Establecer un límite o límites críticos

PRINCIPIO  
**03**



PRINCIPIO  
**04**

Establecer un sistema de vigilancia del control de los PCC

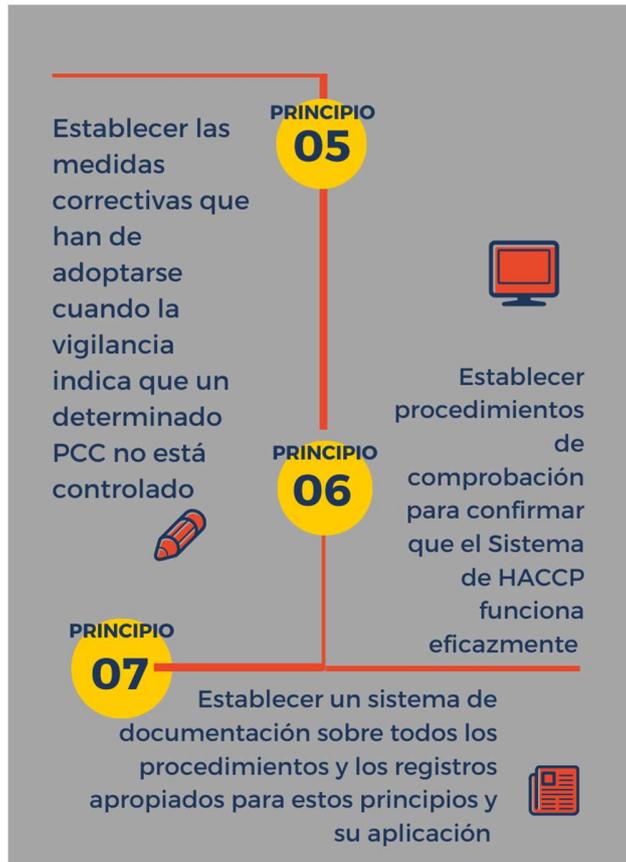


Figura 4. Los 7 principios del Sistema HACCP. Elaborado por la autora. Basado en el Anexo 7, WHO, thirty-seventh report, 2003.

#### 4.2.4 Casos publicados en la literatura. Ejemplos de aplicación.

Título/Descripción	Proceso/Objetivo
<p data-bbox="233 640 911 891">Quality Risk Management Principles and Industry Case Studies. Product Quality Research Institute (PQRI) (Frank et al., 2008)</p> <p data-bbox="233 927 911 1032">Dentro de los casos de estudios del artículo citado se describe uno cuya elección es HACCP.</p> <p data-bbox="233 1144 911 1675">La empresa contaba con estrictos controles por lo que se centraron solo en una etapa como es recomendada para este tipo de metodología. Contaban con un soporte en los llamados prerrequisitos y pudieron concluir que fue la metodología más adecuada para la gestión del riesgo en este proceso que buscaba evitar la contaminación cruzada.</p>	<p data-bbox="933 640 1299 891">Producción. Evitar contaminación cruzada. Y proteger la salud de los operadores.</p>

<p>Aseptic Transfer Risk Assessment: A Case Study. (Sandle, T., 2015). El proceso estudiado es el traslado de un paquete de tapones esterilizados de una autoclave a una máquina de llenado dentro en una instalación de fabricación estéril.</p> <p>En este caso se determinó que el nivel riesgo es bajo por contar con instalaciones asépticas, personal capacitado, equipo de traslado que permanece sellado durante todo el proceso de traslado. Porque no derivó de alguna acción preventiva. Solo verificar la estandarización y cumplimiento del proceso tal como se evaluó.</p>	<p>Producción. Traslado de material de empaque. Evitar la contaminación.</p>
<p>Diseño de un sistema HACCP para un fármaco específico, dirigido a laboratorios farmacéuticos salvadoreños. (Lemus, 2014). En este trabajo se aplicaron los principios HACCP en el proceso de</p>	<p>Producción</p>

<p>fabricación de tabletas de enalapril. Se realizó el estudio de los peligros biológicos, químicos y físicos. El proceso incluyó desde la recepción de materia prima hasta el encajado y ordenado del producto terminado.</p> <p>En el documento también se utilizaron las herramientas de FODA, Diagrama de Ishikawa combinado con las 5 M, Árbol de decisiones, Lluvia de ideas, Tabla de significancia. El trabajo puede proporcionar un ejemplo claro de todas las etapas necesarias para implementar el sistema HACCP.</p>	
<p>Diseño de un programa de análisis de peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP) para la producción de Toxoide Tetánico. Aplicado en la industria venezolana, con la visión de la obtención de la certificación como laboratorio productor de vacunas (Arzolay, Díaz y</p>	<p>Producción.</p> <p>Laboratorio con Bioseguridad Nivel 2</p>

Hernández, 2018). Este trabajo es un claro ejemplo como HACCP es una metodología que demuestra el cumplimiento de la normatividad nacional e internacional vigente, basado en la recomendación de la OMS, mismo organismo que fija los requisitos de calidad, inocuidad y eficacia de las vacunas.

El proceso citado en este trabajo incluye procesos fermentativos en la que participa la bacteria anaerobia *Clostridium tetani*, las instalaciones del laboratorio son de bioseguridad nivel 2. Incluye todas las etapas de la producción desde la recepción de la cepa certificada en el área de producción hasta el almacenamiento del toxoide tetánico purificado. Se describe la aplicación del cumplimiento de los prerrequisitos (Procedimientos Operativos Estandarizados de Saneamiento, Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio). La metodología aplicada es la descrita por la OMS.

<p>El trabajo puede proporcionar un ejemplo claro de todas las etapas necesarias para implementar el sistema HACCP y resalta la ventaja de este Sistema al buscar garantizar también la protección del personal involucrado en el proceso y la protección del medio ambiente. Para su aplicación, fue necesaria la colaboración de un asesor experto y de un equipo multidisciplinario interno.</p> <p>Se utilizó la metodología de árbol de decisiones para la selección de puntos críticos de control. Como resultado, se determinaron 3 PCC y el desarrollo del plan HACCP.</p>	
<p>Using the HACCP method in quality risk management in the production of oromucosal gel (Orlenko y Yakovenko, 2020).</p>	<p>Producción</p>

<p>Se describe la aplicación del sistema HACCP a la producción de un gel oromucosal. Toman en cuenta el documento y las recomendaciones de la ICH9, resaltando que el enfoque de la gestión de riesgos, fortalece la aplicación del principio estratégico “Calidad por diseño” (QbD).</p> <p>Las etapas que incluyeron, abarcan desde la recepción de las materias primas, hasta el llenado y etiquetado del envase primario.</p> <p>Para definir los puntos críticos de control del proceso de producción del gel se uso la metodología árbol de decisiones.</p>	
---	--

Tabla 8. Casos publicados en la literatura sobre uso de HACCP en la Industria Farmacéutica. Elaborada por la autora.

#### **4.2.5 Ventajas/Desventajas**

##### **Ventajas**

Algunas de las ventajas del sistema HACCP son:

Es una de las metodologías más completas, pues abarca una gran cantidad de información, por lo que nos acerca a tomar decisiones en base a datos.

Describe cada etapa y los PCC nos ayudan a enfocar las observaciones, controles, registros, toma de decisiones, acciones por cada una de ellas, siendo más específicos y teniendo un mayor control en el plan de acción.

Al ser recomendado por la OMS, entidad regulatoria en materia de salud a nivel internacional, podemos emplearla para demostrar el cumplimiento de la regulación nacional e internacional, además que la documentación resultante soporta y puede demostrar el cumplimiento de los requisitos para la obtención de certificaciones, recordando que no sustituye las Buenas Practicas de Manufactura y Laboratorio, sino que, las incluye como prerrequisitos del mismo sistema HACCP.

La aplicación del sistema HACCP es recomendado para la aplicación de la gestión de riesgos de productos farmacéuticos, incluyendo los biotecnológicos, que pueden entrar en alguna clasificación de bioseguridad. Contar con HACCP permite a los

fabricantes diseñar procesos que pueden identificar, mitigar y/o controlar los riesgos de forma proactiva de una manera que garantice la calidad del producto.

En caso de la fabricación biofarmacéutica, debe aplicarse en todas las áreas críticas de la producción biofarmacéutica, como el suministro de materias primas, los bancos de células, la fermentación, el cultivo celular, la purificación, las operaciones de fabricación y llenado hasta la distribución final, incluyendo el proceso de cadena de frío. (Mollah, et al., 2014)

Al ser un sistema integral, busca también proteger al personal y al medio ambiente.

Puede ser usada tanto en el proceso de producción como en el almacenaje y distribución.

En los países en donde es probable que el cumplimiento de las reglamentaciones y BPM (Buenas Prácticas de Manufactura), incluyendo la validación, estén aún en proceso, el desarrollo HACCP, proporcionará a las autoridades una mayor confiabilidad en cada etapa del proceso.

Es compatible con las normas ISO y requiere de las BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) y BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio) por lo que se puede integrar fácilmente a un sistema ya establecido, ya que, no solo es factible, sino que, además, es un requisito dentro de la misma metodología.

Es un precursor y complemento del proceso de validación, por lo tanto, nos ayuda a reducir los costos al disminuir reprocesos, disminuye la probabilidad de que sea necesario llevar a cabo el retiro de producto del mercado, o cualquier daño a la imagen de la empresa por la falta de inocuidad del producto.

### **Desventajas**

Algunas desventajas de la implementación de HACCP son:

Es una herramienta que requiere de un amplio conocimiento del proceso, por eso es necesario cumplir con una serie de prerequisites para su aplicación, así como una capacitación previa para homogeneizar el lenguaje y entendimiento de cada etapa de la implementación de esta herramienta.

Se requiere demostrar una competencia en el manejo de herramientas de análisis de riesgos y peligros, elaboración de procedimientos y principios de un sistema tipo ISO, que incluyen auditoría, acciones correctivas, compromiso de la dirección, considerar a las partes interesadas, entre otros.

Al requerir capacitación especializada, se puede optar por contratar servicios externos de consultoría y capacitación, es necesario realizar una inversión económica y de tiempo también del personal interno. No considerar estos costos

como parte de la implementación del sistema y la curva de aprendizaje, puede llevar al abandono del proyecto de implementación.

La percepción del cambio por parte del personal debe ser cuidada, pues de no ser la adecuada pueden, oponerse a la implementación en sí o retrasar el avance.

Error en el planteamiento de puntos críticos de control, o en la evaluación de los riesgos y peligros que puede llevar a plantear demasiados pcc o en el caso contrario menos de los necesarios, por lo que en el primer caso aumentaría el costo del proceso sin recibir un beneficio y en el segundo caso no sería efectivo el sistema HACCP. Por lo que se recalca la necesidad de la capacitación específica y la participación multidisciplinaria del personal.

## **5. Perspectivas**

Es de suma importancia recordar que el resultado de la Gestión de los Riesgos de la producción y la cadena de suministro completa de los medicamentos son esenciales para el tratamiento de enfermedades y conservación de la vida del paciente, las consecuencias de las interrupciones o fallas en esta industria van más allá de las pérdidas económicas; sino que, llegan a afectar la salud y vida del paciente. (Silva, et al., 2020)

Al considerar la historia del desarrollo del análisis de riesgos, podemos observar que tiene su origen en otras industrias, en los años 50's en el caso de la industria de alimentos, y en el caso de otras industrias en los 40's incluido el desarrollo del AMEF (Análisis de Efectos y Modo de Falla) y FMECA (Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad) estos impulsados por el gran crecimiento de la industria aeroespacial y militar. (Trigos y Niño, 2017).

Contemplando la información consultada para este documento, las tendencias indican que el análisis de riesgos seguirá expandiéndose dentro de los Sistemas de Gestión de Calidad, como parte de los Sistemas de Gestión de Riesgos,

También se hace la observación de que la industria farmacéutica ha dependido del desarrollo de otras industrias en este aspecto, adecuando estas herramientas a sus propias necesidades y procesos. Necesitando estudiar también la viabilidad de estas prácticas.

Por lo que, se recomienda que, en la aplicación de los sistemas y herramientas para la gestión de los riesgos, se comience con una investigación de las referencias de aplicación en otra industria, en las que se han usado ampliamente. (Haleem, et al, 2015). Este sería el caso de HACCP en la industria alimentaria hasta contar con el desarrollo y acceso a guías prácticas específicas para la industria farmacéutica.

En el informe 37 de la OMS sobre el uso de HACCP para la industria farmacéutica, se incluye la recomendación de la participación de las instituciones educativas para dar a conocer esta aplicación hacia la industria farmacéutica. (WHO, thirty-seventh report., 2003) Aunque actualmente, la HACCP está solo considerada dentro del plan de estudios de la carrera de Químico en Alimentos en la Facultad de Química de la UNAM.

Actualmente, no se cuenta con la asignatura de Análisis de Riesgos para la carrera de Q.F.B., sino que, se hace la recomendación de tomar la asignatura establecida para la carrera de Ingeniería Química en la misma Facultad o en la Facultad de Ingeniería.

Sin embargo, los programas para Ingeniería no contemplan los temas de inocuidad tan importantes para la Industria Farmacéutica, por lo que aun tomando el consejo de cursar la asignatura “Gestión del Riesgo” (o afín) dentro de la misma Facultad o en la de Ingeniería, la formación no estaría adecuada las necesidades de un farmacéutico.

En el artículo el The future of pharmaceutical manufacturing Sciences del 2015 (Rantanen y Khinast, 2015) ya se mencionaba la visión y dirección hacia la gestión de riesgos como una oportunidad, lo pone a la par del desarrollo de biosensores y otras tecnologías, haciendo mención de que los planes de estudio estándar dirigida a la industria farmacéutica, no incluye ninguno de estos temas, llamando la atención

a la identificación de esta necesidad en la educación farmacéutica, esto escrito hace 7 años, igual que la aprobación de la versión vigente de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Es decir, es una necesidad para el desarrollo y cumplimiento del marco regulatorio nacional e internacional.

Por la revisión descrita se prevé que el termino Gestión de Riesgos y todo lo que conlleva ha venido para quedarse, y aunque las normas consideraban los riesgos, el término se está incluyendo claramente en las versiones más actualizadas de la normatividad aplicable a la Industria Farmacéutica en México, desde la versión 2015 de la NOM-059-SSA1-2015. Por lo anterior, la recomendación necesaria es considerar de importancia y relevancia la propuesta de incluir la asignatura Gestión de Riesgos para la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo que contemple las necesidades específicas para la Industria Farmacéutica.

## 6. Referencias

1. Almeida, C., Moraes Raszl, S., Bejarano Ore, N. y da Costa Júnior, G., 2019. Análisis de peligros y puntos críticos de control HACCP. OPS Organización Panamericana de Salud. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/analisis-peligros-puntos-criticos-control-haccp> (consultado por última vez el 5 de noviembre de 2021).
2. Anexo 7, WHO, thirty-seventh report, 2003. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Meeting (2001: Geneva, Switzerland) & World Health Organization <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42613> (consultado por última vez el 8 de octubre de 2021).
3. Arzolay, M., Díaz, M. y Hernández, P., 2018. Diseño de un programa de análisis de peligros y Puntos Críticos Control (HACCP) para la producción de Toxoide Tetánico. Caracas, Venezuela: Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Disponible en: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096285/disenodeunprograma.pdf>> [Consultado por última vez el 25 de marzo de 2022].
4. Bak, O., 2018. "Supply chain risk management research agenda – from a literature review to a call for future research directions. Consultado en: <<https://doi.org/10.1108/BPMJ-02-2017-0021>> [Consultado por última vez el 31 de marzo 2022].
5. Bansal G., Dhamija H. y Parashari B., 2013. The application of haccp and risk management in the pharmaceutical process. India. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/90ae/b0b8f185c2b35dfc137ff306a0d2033ac920.pdf>. (consultado por última vez el 12 de octubre del 2021).

6. Betlloch-Mas, I., Ramón-Sapena, R., Abellán-García, C. y Pascual, Ramírez, J., 2019. Implantación y desarrollo de un sistema integrado de gestión de calidad según la norma ISO 9001: 2015 en un Servicio de Dermatología. Actas Dermo-Sifiliográficas, [en línea] (Vol. 110 No.2). Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-implantacion-desarrollo-un-sistema-integrado-articulo-S000173101830406X?> (consultado por última vez el 25 de agosto de 2020).
7. Canto, E., Martins, V. and Soares, A., 2014. Análisis DOFA en el Área de validación de una empresa Farmacéutica Venezolana. Revista de Administração de Roraima, [online] (Volumen 4, No. 1). Available at: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4962304>> (consultado por última vez el 25 de agosto de 2020).
8. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. COFEPRIS Global: Reconocimiento PIC/S y OPS, 16 de enero de 2018. Consultado en: <https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/cofepris-global-reconocimiento-pic-s-y-ops> (consultado por última vez el 22 de mayo del 2021).
9. Frank, T., Brooks, S., Creekmore, R., Hasselbalch, B., Murray, K., Obeng, K., Reich, S. y Sanchez, E., 2008. Quality Risk Management Principles and Industry Case Studies. Product Quality Research Institute (PQRI) Disponible en:<[https://pqri.org/wpcontent/uploads/2016/03/Quality\\_Risk\\_Management\\_Principles\\_and\\_Industry\\_Case\\_Studies\\_December\\_28\\_2008.pdf](https://pqri.org/wpcontent/uploads/2016/03/Quality_Risk_Management_Principles_and_Industry_Case_Studies_December_28_2008.pdf)> (consultado por última vez el 15 de octubre de 2021).
10. Fleming, C., 2019. Gestión Por Procesos Y La Cadena De Valor En La Industria Farmacéutica. Licenciatura. Universidad de Lima.

11. Haleem, R., Salem, M., Fatahallah, F. and Abdelfattah, L., 2015. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review. Consultado en: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016413001114>> [Consultado por última vez el 28 de marzo 2022].
12. Hidalgo, I., 2011. Planeación Estratégica Y Diseño De Un Sistema De Control De Gestión Para La Sección Farmacéutica De EDIFARM. Licenciatura. Escuela Politécnica Nacional.
13. ICH Q9(R1) Quality Risk Management Final Business Plan, 26 de octubre de 2020. Consultada en: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q9-R1\\_BusinessPlan\\_2020\\_1026\\_.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q9-R1_BusinessPlan_2020_1026_.pdf) (consultado por última vez el 21 de abril 2020).
14. Ismael, O. A., y Ahmed, M. I., 2020. Using Quality Risk Management in Pharmaceutical Industries: A Case Study. Calitatea, 21(178), 106-113.
15. ISO.org. 2020. ISO en cifras. [en línea] Disponible en: <<https://www.iso.org/iso-in-figures.html>> (consultado por última vez el 9 de enero de 2022).
16. ISO.org. 2022. ISO Acerca de nosotros [en línea] Disponible en: <<https://www.iso.org/about-us.html>> (consultado por última vez el 10 de enero de 2022).
17. García Aponte, O., Vallejo Díaz, B. and Mora Huertas, C., 2015. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios Gerenciales. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123592314001867> (consultado por última vez 23 de mayo del 2021).

18. Lemus Castro, S., 2014. Diseño de un sistema HACCP para un fármaco específico, dirigido a laboratorios farmacéuticos salvadoreños. Guatemala: Facultad de Ingeniería. Universidad de San Carlos de Guatemala. Consultado en: <<https://dokumen.tips/documents/disenio-de-un-sistema-haccp-para-laboratorio.html>> (consultado por última vez el 22 de octubre de 2021).
19. Mollah, A., Baseman, H., Long, M. and Rathore, A., 2014. A practical discussion of risk management for manufacturing of pharmaceutical products. Consultado en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25188348/>> (Consultado la última vez el 30 de marzo de 2022).
20. Norma Internacional ISO 9001 versión 2015. Sistemas de Gestión de la Calidad: requerimientos, Ginebra, Suiza. Traducción Oficial.
21. Norma Internacional ISO 22000:2018(es). Sistemas de gestión de la inocuidad de los alimentos. Requisitos para cualquier organización en la cadena alimentaria, Ginebra, Suiza. Traducción. Consultada en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:22000:ed-2:v2:es> (consultado por última vez el 12 de octubre del 2021).
22. Norma Internacional ISO 31000:2018(es) Gestión del riesgo — Directrices. Ginebra, Suiza. Traducción Oficial. Consultada en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:es>. (consultado por última vez el 22 de septiembre de 2020).

23. Norma Internacional ISO 45001 versión 2018. Sistemas de gestión de la seguridad y salud en el trabajo — Requisitos con orientación para su uso. Ginebra Suiza. Traducción Oficial. Consultada en <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:45001:ed-1:v1:es> (consultado por última vez el 22 de septiembre del 2020).
24. Norma Internacional ISO/TS 16949. Sistemas de gestión de la calidad: requisitos particulares para la aplicación de ISO 9001: 2008 para la producción de automóviles y las organizaciones de piezas de servicio relevantes. Ginebra Suiza. Consultada en <https://www.iso.org/standard/52844.html> (consultado por última vez el 22 de septiembre del 2020).
25. Norma Internacional ISO / IEC 27001: 2013 Tecnología de la información - Técnicas de seguridad - Sistemas de gestión de seguridad de la información - Requisitos. Consultada en <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-iec:27001:ed-2:v1:en> (consultado por última vez el 22 de septiembre de 2020).
26. Norma Internacional ISO 22301:2012 Seguridad de la sociedad – Sistemas de gestión de la continuidad del negocio – Requisitos. Consultada en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:22318:ed-1:v1:en> (consultado por última vez el 22 de septiembre de 2020).
27. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Diario Oficial. México, 2016.
28. Norma Oficial Mexicana NOM-251-SSA1-2009, Prácticas de higiene para el proceso de alimentos, bebidas o suplementos alimenticios. Diario Oficial. México, 2008.

29. Nuñez Tellería, Z., 2021. Proyecto de mejora: Aplicación del análisis de riesgo en Sistemas de Calidad para la optimización del programa anual de auditorías internas en un laboratorio farmacéutico. Lima. Disponible en: [https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/8999/Proyecto\\_o\\_NunezTelleria\\_Zulma.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/8999/Proyecto_o_NunezTelleria_Zulma.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (consultado por última vez el 02 de octubre del 2021).
30. Orlenko, D. y Yakovenko, V., 2020. Using the HACCP Method in Quality Risk Management in the Production of Oromucosal Gel. Járkov, Ucrania: Annals of Mechnikov Institute. Disponible en: <http://journals.urau.ua/ami/article/view/205061/204932> (Consultado por última vez el 25 de marzo de 2022).
31. Prakash, S., Soni, G. y Rathore, A., 2017. A critical analysis of supply chain risk management content: a structured literature review. Consultado en: <https://doi.org/10.1108/JAMR-10-2015-0073> [Consultado por última vez el 1° de Abril de 2022].
32. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). ¿Qué es PIC/S? Suplemento, agosto 2019. Consultado en: <https://picscheme.org/docview/2146> (consultado por última vez el 22 de mayo del 2021).
33. Pérez Capdevila, J., 2011. Óbito y resurrección del análisis DAFO. Revista Avanzada Científica, [online] (Volumen 14). Revisado en: <http://file:///C:/Users/lenovo/Downloads/DialnetObitoYResurreccionDelAnalisisDAFO-3701384.pdf> (consultado por última vez el 25 agosto 2020).

34. Picscheme.org. 2022. PIC/S Introducción. [en línea] Disponible en: <<https://picscheme.org/en/about-introduction>> (consultado por última vez el 10 de enero de 2022).
35. Rantanen, J. and Khinast, J., 2015. The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences. En Journal of Pharmaceutical Sciences. Disponible en: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354916301514>> [Consultado por última vez el 27 de marzo de 2022].
36. Reddy, V., Gupta, N., Raghunandan, H. and Kashyap, U., 2014. Quality Risk Management in Pharmaceutical Industry: A Review. Consultado en: <[https://www.researchgate.net/publication/263657626\\_Quality\\_Risk\\_Management\\_in\\_Pharmaceutical\\_Industry\\_A\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/263657626_Quality_Risk_Management_in_Pharmaceutical_Industry_A_Review)> (Consultado por última vez el 30 de marzo del 2022).
37. Sandle, T., 2015. Aseptic Transfer Risk Assessment: A Case Study. Institute of Validation Technology. Disponible en <<https://www.ivtnetwork.com/article/aseptic-transfer-risk-assessment-case-study>> (consultado por última vez el 15 October 2021).
38. Silva, J., Araujo, C. and Marques, L., 2020. Siloed Perceptions in Pharmaceutical Supply Chain Risk Management: A Brazilian Perspective. Consultado en: <<https://doi.org/10.1080/10978526.2020.1731315>> [Consultado por última vez el 30 de marzo del 2022].
39. Sokolov, M., 2020. Decision Making and Risk Management in Biopharmaceutical Engineering—Opportunities in the Age of Covid-19 and Digitalization. American Chemical Society. Consultado en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.iecr.0c02994> (Consultado por última vez 29 Marzo 2022).

40. Terblanche, Nic S. 2008. New pharmaceutical product development: Barriers to overcome and opportunities to exploit. *Journal of Commercial Biotechnology*, 14, 3, 7 2008. Revisado en: <https://link.springer.com/article/10.1057/jcb.2008.11#Sec6> (consultado por última vez el 25 de agosto 2020).
41. Trigos Duarte, J. y Niño Solano, D., 2017. Diseño de un plan de mantenimiento preventivo para la maquinaria pesada de la empresa TRIDU construcciones e ingenierías S. A. S. mediante herramientas del TPM y AMEF., Colombia. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11634/4667> (Consultado por última vez el 22 de enero de 2022).
42. WHO, thirty-seventh report. (2003). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Meeting (2001: Geneva, Switzerland) & World Health Organization <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42613> (consultado por última vez el 8 de octubre de 2021).
43. World Health Organization. (2007). Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection, 2nd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43532> (consultado por última vez el 15 de octubre del 2021).

44. Yu, X., Yu, L. X., Teng, Y., Gaglani, D. K., Rege, B. D., y Rosencrance, S., 2019. Implementation of Pharmaceutical Quality by Design in Wet Granulation. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128104606000245?via%3Dihub> (consultado por última vez el 23 de mayo del 2021).