



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**METODOLOGÍA PARA MEJORAR LA EFECTIVIDAD DEL PROCESO DE
INVESTIGACIÓN DE DESVIACIONES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Trabajo Monográfico de Actualización

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

MAYTE OCAMPO SÁNCHEZ



CD.MX.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: FLORES MARROQUIN ELSA**

VOCAL: **Profesor: BRAVO LEAL DAVID**

SECRETARIO: **MONTESINOS MARTINEZ JAIME AGUSTIN**

1er. SUPLENTE: **Profesor: JASSO MARTINEZ CARLOS**

2° SUPLENTE: **Profesor: LEYVA GOMEZ GERARDO**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: CASA

ASESOR DEL TEMA:

(Nombre y firma)

SUSTENTANTE:

(Nombre y firma)

CONTENIDO	
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS	7
DEFINICIONES Y ABREVIATURAS	8
OBJETIVOS	12
INTRODUCCIÓN	14
Generalidades	15
MARCO TEÓRICO	21
La investigación de desviaciones en la Industria Farmacéutica	22
Detección del evento	26
Notificación de la desviación	28
Clasificación de las desviaciones	29
Investigación	32
Equipo de investigación	34
Recopilación de la información	37
Tipos de datos	38
Identificación de la causa raíz	42
Herramientas utilizadas para el Análisis de la Causa Raíz (ACR)	44
Proceso para realizar una lluvia de ideas	51
Proceso para realizar un FMEA	53
Proceso para realizar un FTA	57
Proceso para realizar un HACCP	59
Proceso para realizar un HAZOP	61
Proceso para realizar un diagrama Causa y Efecto	63
Proceso para utilizar la técnica de los 5 porqués	66
Proceso para realizar un Diagrama de Factor Causal	68
Probables causas raíz	70
Tipos de causas	71
El error humano como causa raíz	76
Problemas asociados a una investigación ineficaz de la causa raíz	82
Plan CAPA	88
Implementación del plan CAPA	88

<i>Identificar acciones</i>	94
<i>Verificar acciones identificadas</i>	94
<i>Determinar la eficacia de las acciones ejecutadas</i>	95
<i>Análisis de tendencias</i>	96
<i>Controles periódicos/Supervisión</i>	96
<i>Auditorías de sorpresa</i>	96
<i>Muestreo</i>	97
<i>Control sobre el terreno</i>	97
<i>Revisión de cuentas</i>	97
Sistema de Administración de Cambios.....	98
Gestión de riesgos	99
Evaluación de riesgos... ..	102
<i>La identificación de los peligros</i>	103
<i>Análisis de riesgo</i>	104
<i>Evaluación de riesgo</i>	105
Control de riesgos.....	105
<i>La reducción de riesgos</i>	106
<i>Revisión de riesgos</i>	107
<i>Mejora continua en el sistema de gestión de riesgo</i>	107
Análisis de riesgos	108
Cierre de la investigación	109
Sistemas para el registro de desviaciones	112
Discusión.....	113
Conclusiones.....	118
Bibliografía	120

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pasos del proceso DMAIC	24
Figura 2. Proceso DMAIC.....	25
Figura 3. Metodología general para realizar la investigación de una desviación	26
Figura 4. Diagrama de decisión, para la clasificación inicial de los eventos en función del riesgo	27
Figura 5. Categorización de las desviaciones	29
Figura 6. Tratamiento de desviaciones menores.....	31
Figura 7. Tratamiento de desviaciones mayores y críticas.....	31
Figura 8. Tipos de datos.....	39
Figura 9. Fragilidad de los tipos de datos.....	39
Figura 10. Proceso general de una entrevista.....	40
Figura 11. Representación gráfica de tendencias de las causas raíz de una Empresa.....	43
Figura 12. Proceso para generar una lluvia de ideas no estructurada (flujo libre)	51
Figura 13. Proceso para generar una lluvia de ideas silenciosa (lluvia de ideas escritas).....	52
Figura 14. Proceso para generar un FMEA.....	54
Figura 15. Formato general para generar un FMEA.....	54
Figura 16. Descripción de la información que debe contener el formato general de un FMEA	55
Figura 17. Ejemplo de un FTA.....	57
Figura 18. Proceso para realizar un FTA.....	58
Figura 19. Principios de un HACCP	60
Figura 20. Proceso para realizar un HACCP	60
Figura 21. Proceso para realizar un HAZOP	63
Figura 22. Etapas para la construcción de un diagrama causa-efecto.....	64
Figura 23. Acciones adicionales para construir un diagrama causa y efecto	64
Figura 24. Ejemplo de un diagrama causa y efecto	65
Figura 25. Proceso para realizar un análisis utilizando el método 5 porque´s...66	
Figura 26. Formato general para realizar un análisis utilizando el método 5 porque´s.....	67

Figura 27. Proceso para realizar un diagrama de Factor Causal	68
Figura 28. Formato general para realizar un diagrama de Factor Causal	69
Figura 29. Elementos de la causa raíz	72
Figura 30. Estructura del mapa de la causa raíz	75
Figura 31. La falta de conocimiento y orientación, un problema asociado al ACR	84
Figura 32. Asignación de responsabilidades	84
Figura 33. Identificación de las causas, un problema asociado al ACR	85
Figura 34 Capacitación del personal, un problema asociado al ACR.....	86
Figura 35. Sesgos y pereza cognitiva	86
Figura 36. Falta de cultura.....	87
Figura 37 Falta de tiempo.....	87
Figura 38. Aplicación del plan CAPA a lo largo del ciclo de vida del producto ..	89
Figura 39. Diagrama de mejora de un proceso de acción correctiva o acción preventiva.....	93
Figura 40. Aplicación del sistema de administración de cambio a lo largo del ciclo de vida del producto.....	99
Figura 41. Representación del modelo de la gestión de riesgos de la calidad, según la ICH Q9.....	102
Figura 42. Ejemplo de un Plan de Calidad incorporando los riesgos	109
Figura 43. Validación de que el sistema de investigación de la desviación es eficaz y compatible.....	110
Figura 44. Check list para la verificación del sistema de investigación de desviaciones	111

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de algunas herramientas para el Análisis de la Causa Raíz y la Evaluación de Riesgos	45
Tabla 2. Fortalezas y limitaciones de la lluvia de ideas	52
Tabla 3. Fortalezas y limitaciones de un FMEA.....	56
Tabla 4. Fortalezas y limitaciones de un FTA.....	58
Tabla 5. Fortalezas y limitaciones de un HACCP	61
Tabla 6. Palabras guía para realizar un HAZOP.....	61
Tabla 7. Fortalezas y limitaciones de un HAZOP	63
Tabla 8. Fortalezas y limitaciones de un diagrama Causa-Efecto	65
Tabla 9. Fortalezas y limitaciones del análisis 5 porque's	67
Tabla 10. Fortalezas y limitaciones de los Diagramas de Factor Causal.....	69
Tabla 11. Síntomas, factores causales, y causas raíz.....	73
Tabla 12. Lista de verificación sugerida para incorporar en la desviación y los procedimientos de investigación, cuando se sospecha de un error humano	78

DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

Acción correctiva: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada u otra situación indeseable. **Nota:** Las acciones correctivas deben evitar la recurrencia, mientras que las acciones preventivas son tomadas para prevenir la ocurrencia. (ISO 9000:2005)

Acción preventiva: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad potencial u otra situación potencialmente indeseable. **Nota:** Las acciones preventivas deben evitar la ocurrencia, mientras que las acciones correctivas son tomadas para prevenir la recurrencia. (ISO 9000:2005)

Aceptación del riesgo: Decisión de aceptar el riesgo residual después de las acciones de control de riesgos tomadas, el riesgo de la calidad se reduce a un nivel especificado (aceptable).

ACR: Análisis de la Causa Raíz.

Análisis de riesgo: El uso sistemático de la información disponible para identificar los peligros y estimar el riesgo asociado a los peligros identificados. Es el proceso cualitativo o cuantitativo de la vinculación de la probabilidad de ocurrencia y severidad de los daños. En algunas herramientas de gestión de riesgos, la capacidad de detectar el daño (detectabilidad) también influye en la estimación del riesgo. (ICH Q9)

API: Ingrediente Farmacéutico Activo.

Calidad: Grado en que un conjunto de propiedades inherentes a un producto, sistema o proceso cumple los requisitos. (ICH Q9).

CAPA (Corrective Action Preventive Action): Acciones correctivas y preventivas.

Ciclo de vida del producto. Todas las fases de la vida del producto desde el desarrollo inicial a través de la comercialización hasta la discontinuación del producto. (ICH Q10)

Comunicación de riesgos. Intercambio de información sobre el riesgo y la gestión del riesgo entre el que toma las decisiones y otras partes interesadas. (ICH Q9)

Control de riesgo. Proceso mediante el cual se toman las decisiones y se implementan medidas de protección para reducir los riesgos, o mantener los riesgos dentro de los niveles especificados. (Guía ISO 73)

Corrección. Acción inmediata para corregir, contener o eliminar una no conformidad u otro evento no deseado. Nota: Una corrección puede realizarse en conjunto con una acción correctiva. (44)

Daño. Deterioro a la salud, incluyendo el daño que puede ocurrir por la pérdida de la calidad o la disponibilidad del producto. (Guía ISO/IEC 51:1999)

Desviación / No conformidad. Cualquier incumplimiento de una norma GMP establecido o de los requisitos aprobados, especificaciones y procedimientos operativos estándar. Las desviaciones deben estar documentadas, evaluados y en su caso, investigadas con el fin de determinar la causa de origen para prevenir la recurrencia. (44)

Detectabilidad. Capacidad de descubrir o determinar la existencia, presencia o hecho de un peligro. (ICH Q9)

Eficacia. Grado en el que se logra un efecto planificado. Las actividades planeadas son efectivas si estas actividades se realizan. De manera similar, los resultados planificados son efectivos si estos resultados se logran realmente. (34)

Eficiencia. Una relación entre los resultados obtenidos (salidas) y los recursos utilizados (entradas). La eficiencia de un proceso o sistema puede mejorarse obteniendo más u obteniendo mejores resultados (salidas) con el mismo o menos recursos (entradas). (34)

Evaluación de riesgos. Proceso sistemático de organizar la información para apoyar una decisión de riesgo que debe hacerse dentro de un proceso de gestión de riesgos. Comparación del riesgo identificado y analizado frente a los criterios de riesgo dado. Consiste en la identificación de los peligros y el análisis y la evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos riesgos. (ICH Q9)

Factor causal. Cualquier falla (humana, equipo o material / componente) que causó directamente el incidente, permitió que ocurriera o permitió que la consecuencia fuera peor. (34)

FMEA. Establece una evaluación de los posibles modos de fallo de los procesos y su posible efecto sobre los resultados y / o el rendimiento del producto. Una vez establecidos los modos de fallo, la reducción del riesgo se puede utilizar para eliminar, contener, reducir o controlar los posibles fallos. FMEA se basa en productos y comprensión de procesos. FMEA rompe metódicamente el análisis de procesos complejos en pasos manejables. Es una poderosa herramienta para resumir los modos importantes de fracaso, los factores que causan estas fallas y los efectos probables de estas fallas. (ICH Q9)

Frecuencia o probabilidad. La frecuencia es el número de ocurrencias de un evento que se repite por unidad de tiempo. También se refiere a la frecuencia como temporal. (44)

Gestión del cambio. Un enfoque sistemático para proponer, evaluar, aprobar, ejecutar y revisar los cambios. (ICH Q10).

Gestión del riesgo. Aplicación sistemática de políticas de gestión de la calidad, procedimientos y prácticas a las tareas de evaluación, control, comunicación y revisión de riesgo. (ICH Q9)

Gestión de riesgos de calidad. Proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de los productos farmacéuticos (medicinales) en todo el ciclo de vida del producto. (ICH Q9)

Gravedad. Medida de las posibles consecuencias de un peligro. (ICH Q9)

Identificación de riesgo. Uso sistemático de la información para identificar los peligros que se refieren a la cuestión del riesgo o la descripción del problema. La información puede incluir datos históricos, análisis teórico, opiniones informadas, y las preocupaciones de los grupos de interés. (ICHQ9)

Incidente. Una secuencia no planificada de acciones y condiciones que resultan, o podrían haber resultado, en consecuencias indeseables para las partes interesadas del sistema. (41)

Investigación. Proceso exhaustivo, oportuno, bien documentado, para detectar las causas fundamentales del problema. (34)

Mejora continua. Actividad recurrente para aumentar la capacidad de cumplir con los requisitos. (ISO 9000: 2005)

Peligro. Fuente potencial de daño. (Guía ISO/IEC 51)

Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento. Al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación. (NOM 059)

Reducción del riesgo. Medidas adoptadas para reducir la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. (ICH Q9)

Revisión de riesgos. El seguimiento de las aportaciones / resultados del proceso de gestión de riesgos teniendo en cuenta (en su caso) nuevos conocimientos y experiencias sobre el riesgo. (ICH Q9)

Riesgo. Combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño (Guía ISO/IEC 51).

Severidad. Medida que representa las posibles consecuencias de un peligro. (ICH Q9)

SGC. Sistema de Gestión de la Calidad.

Sistema de calidad. Definen las responsabilidades de la administración para la estructura organizativa, los procesos, los procedimientos y los recursos necesarios para cumplir con los requisitos del producto / servicio, el cliente, la satisfacción y la mejora continua. (34)

Tendencia. Una secuencia o patrón de datos. El análisis de una tendencia se realiza para detectar una causa especial en medio de la variación aleatoria de los datos. (34)

Verificación. Confirmación mediante la aportación de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos especificados. (34)

OBJETIVOS



OBJETIVOS

Describir una metodología para realizar la investigación de la causa raíz que permita mejorar la efectividad del proceso de investigación de desviaciones en la Industria Farmacéutica.

Identificar los puntos críticos que deben ser considerados, para mejorar la efectividad del proceso de investigaciones, así como los problemas asociados a una investigación ineficaz de la causa raíz.

Proponer acciones de mejora para el proceso de investigación de desviaciones, con la finalidad de atacar a los problemas asociados a una investigación ineficaz de la causa raíz.

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

Generalidades

La regulación internacional y nacional establece los requerimientos para el sistema de investigaciones de desviaciones, las principales fuentes para ésta regulación forman parte de las Buenas Prácticas de Fabricación de los medicamentos.

En México la principal es la NOM-059-SSA1-2015 “**Buenas prácticas de fabricación de medicamentos**”.

En Estados Unidos de América (USA), la principal fuente es el Título 21 del *Code of Federal Regulations* ³⁴, el apartado 820.90 del mismo título para productos no conformes y en el 820.100 para acciones correctivas y preventivas.

En la Unión Europea (EU), la Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) se incluyen en el volumen 4 del *Eudralex*, que es el conjunto de normas y reglamentos que regulan los medicamentos en la EU. El Volumen 4 contiene información para la interpretación de los principios y las pautas de BPF de medicamentos para uso humano.³⁴

La Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) reúne a las autoridades reguladoras de Europa, Japón y Estados Unidos y expertos de la industria farmacéutica en las tres regiones, el propósito es hacer recomendaciones sobre las formas de lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las pautas técnicas y los requisitos para el registro de productos para reducir u obviar la necesidad de duplicar las pruebas realizadas durante la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos. El objetivo de dicha armonización es evitar retrasos innecesarios en el desarrollo global y la disponibilidad de nuevos medicamentos al mismo tiempo que se mantiene el aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia, y las obligaciones reglamentarias para proteger la salud pública.³⁴ La ICH Q8 describe la Calidad del Diseño de Productos Farmacéuticos,

la ICH Q9 describe la Gestión de la Calidad del Riesgo, mientras que la ICH Q10 describe el Sistema de Calidad Farmacéutico.

El Global Harmonization Task Force (GHTF, por sus siglas en inglés) es un grupo voluntario de representantes de las autoridades nacionales de reglamentación de dispositivos médicos (como la FDA de EE. UU.), y los miembros de la industria de servicios médicos cuyo objetivo es la estandarización de la industria de dispositivos médicos. Sus cinco miembros fundadores son la UE, Estados Unidos, Canadá, Japón y Australia.³⁴ La “Guidance on corrective action and preventive action and related QMS processes” proporciona información valiosa para la regulación del sistema CAPA.

Un sistema de calidad es un conjunto de prácticas comerciales formalizadas que definen las responsabilidades de gestión de la estructura, los procesos, los procedimientos y los recursos organizativos necesarios para cumplir con los requisitos de productos o servicios, la satisfacción del cliente y la mejora continua. Un sistema de calidad dicta cómo se implementan las políticas de calidad y se logran los objetivos de calidad.³⁴

Las compañías farmacéuticas deberían de tener un sistema para la implementación de acciones correctivas y preventivas resultantes de investigaciones de quejas, rechazos de productos, no conformidades, retiros del mercado, desviaciones, auditorías, inspecciones y recomendaciones regulatorias.³⁴

De acuerdo a la **NOM-059-SSA1-2015 “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos”**, la fabricación de medicamentos se lleva a cabo siguiendo un Sistema de Gestión de Calidad soportado por una política de calidad y por un sistema de documentación que ha sido diseñado, planificado, implantado, mantenido y sometido a mejora continua, que permita que los productos sólo podrán ser comercializados o suministrados una vez que hayan sido liberados por la Unidad de Calidad con los atributos de calidad apropiados. Los elementos mínimos que contendrá el Sistema de Gestión de Calidad son:

- ✓ Manual de calidad.

- ✓ Sistema de Auditorías.
- ✓ Gestión de Quejas.
- ✓ Manejo de Producto fuera de especificación o no conforme.
- ✓ **Manejo de desviaciones y sistema CAPA.**
- ✓ Retiro de producto.
- ✓ Control de cambios.
- ✓ Plan maestro de validación.
- ✓ Revisión Anual de Producto.
- ✓ Transferencia de Tecnología.
- ✓ Gestión de Riesgos.
- ✓ Control de documentos.
- ✓ Devoluciones.

En la ICH Q10 se encuentra descrito que se debe establecer, implementar y mantener un sistema que permita la entrega de productos con atributos apropiados de calidad para satisfacer las necesidades de los pacientes, profesionales sanitarios, autoridades reguladoras (incluyendo el cumplimiento de la normativa reguladora aprobada) y otros clientes internos y externos.¹⁶

Adicionalmente, se menciona que se debe establecer y mantener un estado de control para desarrollar y utilizar sistemas de supervisión y control de rendimiento del proceso y la calidad del producto, proporcionando de este modo la garantía de la continua idoneidad y capacidad de los procesos. La gestión de riesgos de calidad puede ser útil en la identificación de los sistemas de supervisión y control.

Por otro lado, se debe facilitar la mejora continua para identificar e implementar mejoras en la calidad del producto, las mejoras de procesos, reducción de la variabilidad, las innovaciones y mejoras en el sistema de calidad farmacéutica, lo que aumenta la capacidad de cumplir la calidad que una empresa farmacéutica necesita constantemente. La gestión de riesgos de calidad puede ser útil para identificar y priorizar las áreas de mejora continua.¹⁶

El diseño del sistema de calidad farmacéutica debe incorporar los principios de gestión de riesgos adecuados. El sistema de calidad farmacéutica debería incluir

los procesos adecuados, recursos, y las responsabilidades para ofrecer garantías de la calidad de actividades subcontratadas y los materiales comprados.¹⁶

El sistema de calidad farmacéutica debe incluir los siguientes elementos¹⁶:

- ***El rendimiento del proceso y sistema de monitoreo de la calidad del producto.*** Las compañías farmacéuticas deben planificar y ejecutar un sistema para el monitoreo del desempeño del proceso y la calidad del producto para asegurar que se mantiene un estado de control. Un sistema eficaz de seguimiento proporciona una garantía de la capacidad continua de los procesos y controles para producir un producto de la calidad deseada y para identificar áreas de mejora continua.
- ***Sistema CAPA (Acciones correctivas y preventivas).*** La compañía farmacéutica debe tener un sistema para implementar acciones correctivas y acciones preventivas que resultan de la investigación de las quejas, los rechazos de productos, no conformidades, desviaciones, auditorías, inspecciones reglamentarias y hallazgos, y las tendencias de rendimiento del proceso y monitoreo de la calidad del producto. El sistema CAPA debe dar lugar a mejoras en los procesos y del producto, y la comprensión del proceso.
- ***Gestión del cambio.*** El sistema de gestión del cambio asegura que la mejora continua se lleva a cabo de manera oportuna y eficaz. Se debe proporcionar un alto grado de seguridad de que no hay consecuencias no deseadas del cambio.
- ***Revisión por la dirección.*** La alta dirección debe ser responsable del sistema de calidad farmacéutica a través de revisión para asegurar su adecuación y eficacia. La revisión por la dirección debe garantizar que el rendimiento del proceso y la calidad del producto se gestionan sobre el ciclo de vida. Dependiendo del tamaño y la complejidad de la empresa, la revisión

puede ser una serie de comentarios en los distintos niveles de gestión y debe incluir un proceso de comunicación y la escalamiento oportuno y eficaz para plantear cuestiones de calidad adecuados a los niveles superiores de dirección para su revisión.

Adicionalmente, se deben identificar y utilizar indicadores de desempeño para el control de la eficacia de los procesos dentro del sistema de calidad farmacéutica. Los indicadores que miden el avance hacia los objetivos de calidad deben ser establecidos, controlados, comunicados periódicamente, y se debe actuar en consecuencia según proceda.¹⁶

En la **NOM-059-SSA1-2015 “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos”** se describe que se debe establecer una metodología para la investigación de desviaciones o no conformidades que incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz, la definición de responsables y las fechas compromiso. Actualmente, la regulación mexicana y diferentes sistemas describen lo que debe incluir la gestión de desviaciones e investigaciones, sin embargo, en dichos sistemas no se especifica cómo hacerlo, en el presente Trabajo Monográfico de Investigación (TMA) se describen los pasos a seguir para realizar las investigaciones derivadas de desviaciones.

El presente TMA se encontrará enfocado al sistema de desviaciones. Las desviaciones son eventos no deseados que se pueden presentar cuando no se cumple un requisito previamente establecido durante la fabricación de productos farmacéuticos, generando alteraciones en diferentes áreas de la industria farmacéutica. Al generarse una desviación se requiere iniciar una investigación, contar con una **metodología estructurada y robusta** permitirá determinar la causa o causas raíz del evento, el impacto en el producto y las medidas apropiadas para corregir o contener la desviación, así como corregir o prevenir la recurrencia de la desviación por la misma causa raíz. De esta forma se disminuirán e incluso evitarán errores que puedan afectar la calidad de los productos de la industria Farmacéutica, errores que se pueden traducir en la falta de eficacia de los medicamentos, pérdidas

en procesos de manufactura y falta en la rentabilidad del negocio. Es posible realizar una investigación sin un enfoque estructurado, pero se obtendrán mejores resultados si se cuenta con una metodología para el proceso de investigación, ya que de esta forma se podrán implementar acciones de mejora efectivas y que puedan prevenir una recurrencia en los sistemas, así como disminuir tanto el tiempo como los costos que generan las investigaciones sin un enfoque estructurado.

Una vez definida la metodología, se espera que las industrias cuenten con procedimientos en los que se definan los pasos a seguir para realizar una investigación, la inexistencia de procedimientos impacta directamente a la capacitación del personal y como consecuencia dificulta la identificación de la causa raíz.

El objetivo general del sistema de investigaciones es determinar la causa raíz, con la finalidad de definir e implementar acciones correctivas y/o preventivas, para evitar o prevenir la recurrencia del evento, de esta forma cualquier pérdida que ocurra será aceptable o tolerable. La industria farmacéutica requiere que su personal de operaciones se encuentre capacitado para detectar eventos no rutinarios como desviaciones, para reportar la desviación y determinar el impacto inmediato.

El área responsable del proceso de investigaciones debe asegurarse de obtener una investigación eficaz y bien escrita que proporcione un registro histórico preciso y, de ser posible, identifique la causa raíz. Lo anterior permitirá la mejora continua del sistema de calidad. Por esta razón es que el presente trabajo monográfico de actualización tendrá como objetivo principal describir una metodología que permita mejorar la efectividad del proceso de investigación de desviaciones en la Industria Farmacéutica.

MARCO TEÓRICO



MARCO TEÓRICO

La investigación de desviaciones en la Industria Farmacéutica

Las industrias farmacéuticas deben contar con procedimientos normalizados de operación o procedimientos, en los cuales se definan de forma clara y detallada las herramientas del SGC (incluyendo, pero sin limitarse: desviaciones, CAPA's e investigaciones), así como las metodologías para para implementar dichas herramientas.

Entre los elementos esenciales de un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) bien establecido, la gestión de desviaciones desempeña un papel clave para garantizar la calidad de los productos y contribuir a la mejora continua. Se espera que la Industria Farmacéutica establezca procesos y defina los controles apropiados para la medición y el análisis, para identificar las no conformidades y no conformidades potenciales; definir cuándo y cómo deben realizarse correcciones, acciones correctivas o acciones preventivas. Estas acciones deben ser acordes con la importancia o el riesgo de la no conformidad o no conformidad potencial.⁴⁴

La mejora continua es el resultado de actividades continuas para evaluar y mejorar productos, procesos y todo el sistema de calidad para aumentar la efectividad. La organización debe mejorar continuamente la eficacia y eficiencia de su Sistema de Gestión de la Calidad mediante el uso de su política de calidad, objetivos de calidad, resultados de auditoría, análisis de datos, acciones correctivas y preventivas y los procesos de revisión de gestión.³⁴

El tipo de desviación definirá la profundidad de la investigación, la legislación en México exige que se establezca una metodología para la investigación de desviaciones o no conformidades que incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz, la definición de responsables y las fechas compromiso.²⁵

Se debe utilizar un enfoque estructurado del proceso de investigación con el objetivo de determinar la causa raíz. El nivel de esfuerzo y formalidad de la investigación

debe ser acorde con el nivel de riesgo. La metodología de CAPA debería dar como resultado mejoras en los productos y procesos, y un mejor entendimiento de éstos.³⁴

Sin duda las tecnologías en la actualidad han permitido reunir, analizar y comunicar datos de manera instantánea en cualquier parte del mundo, sin embargo, la efectividad de esta capacidad está limitada por la capacidad de los humanos para entender cuándo y cómo aplicarlo. Esta es otra razón por la que es importante contar con una metodología para mejorar la efectividad del proceso de Investigación de desviaciones, ya que, aunque en la Industria Farmacéutica se cuenta con softwares para llevar a cabo el proceso de investigación, las investigaciones aún resultan en ocasiones ineficientes.

Para lograr todos los objetivos de la investigación, la metodología empleada no sólo debe ser exhaustiva, también debe ser eficiente, esto le permite a la organización priorizar y enfocarse en los eventos con mayor impacto, además de esta forma la organización puede aprender lo máximo de un evento con la menor cantidad de inversión de tiempo y recursos.

Es importante revisar las historias de desviaciones e investigaciones individuales con regularidad para determinar si los sistemas de fabricación están funcionando en un estado de control adecuado, y que el producto está siendo liberado de acuerdo con el cumplimiento a las especificaciones presentadas de seguridad, pureza, identidad, calidad y eficacia. Es responsabilidad de la administración proporcionar recursos y capacitación suficientes para asegurar que este componente del sistema de calidad sea eficaz.²²

Cada fabricante deberá establecer y mantener procedimientos para controlar los productos que no cumplan con los requisitos especificados. Los procedimientos deberán abordar la identificación, documentación, evaluación, segregación, y la disposición del producto no conforme. La evaluación de la no conformidad deberá incluir una determinación de la necesidad de una investigación y notificación de las personas u organizaciones responsables de la no conformidad. La evaluación y cualquier investigación deberán ser documentadas.¹

La metodología de Six Sigma es una herramienta que permite lograr mejoras importantes en la fabricación de productos, administración de inventario, entrega de productos y administración de procesos repetitivos, además Six Sigma puede permitir encontrar las soluciones.²⁰ La metodología de six sigma está centrada en la reducción de la variabilidad, consiguiendo reducir o eliminar los defectos o fallos en la entrega de un producto o servicio al cliente. La meta de 6 Sigma es llegar a un máximo de 3,4 defectos por millón de eventos u oportunidades, entendiéndose como defecto cualquier evento en que un producto o servicio no logra cumplir los requisitos del cliente. Six Sigma consiste en realizar cinco pasos (DMAIC – Define, Measure, Analyze, Improve, Control).²⁰ Los pasos de DMAIC se muestran en la figura 1.



Figura 1. Pasos del proceso DMAIC. Información tomada de las fuentes:

Process Improvement Toolkit. Project & Change Management. University of Minnesota. Collaborators. Disponible en línea: <https://pcmc.umn.edu/processimprovement>

Juran, J. and De Feo, J. (2010). Juran's Quality Handbook-The Complete Guide to Performance Excellence. Sixth Edition. Ed. Mc Graw Hill.

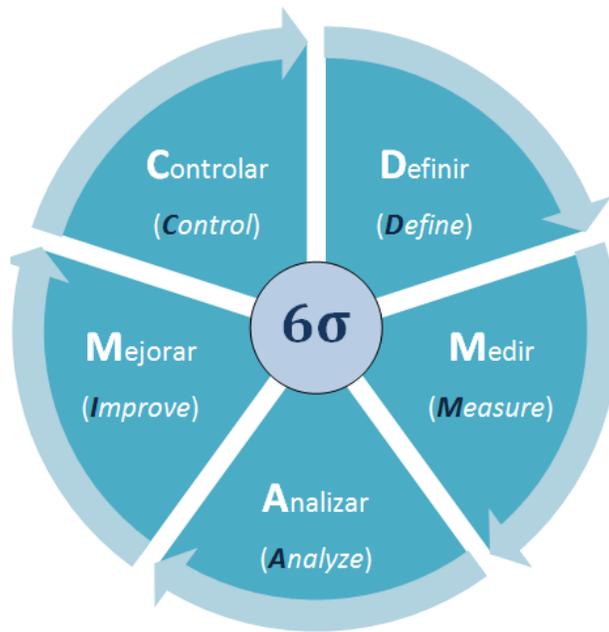
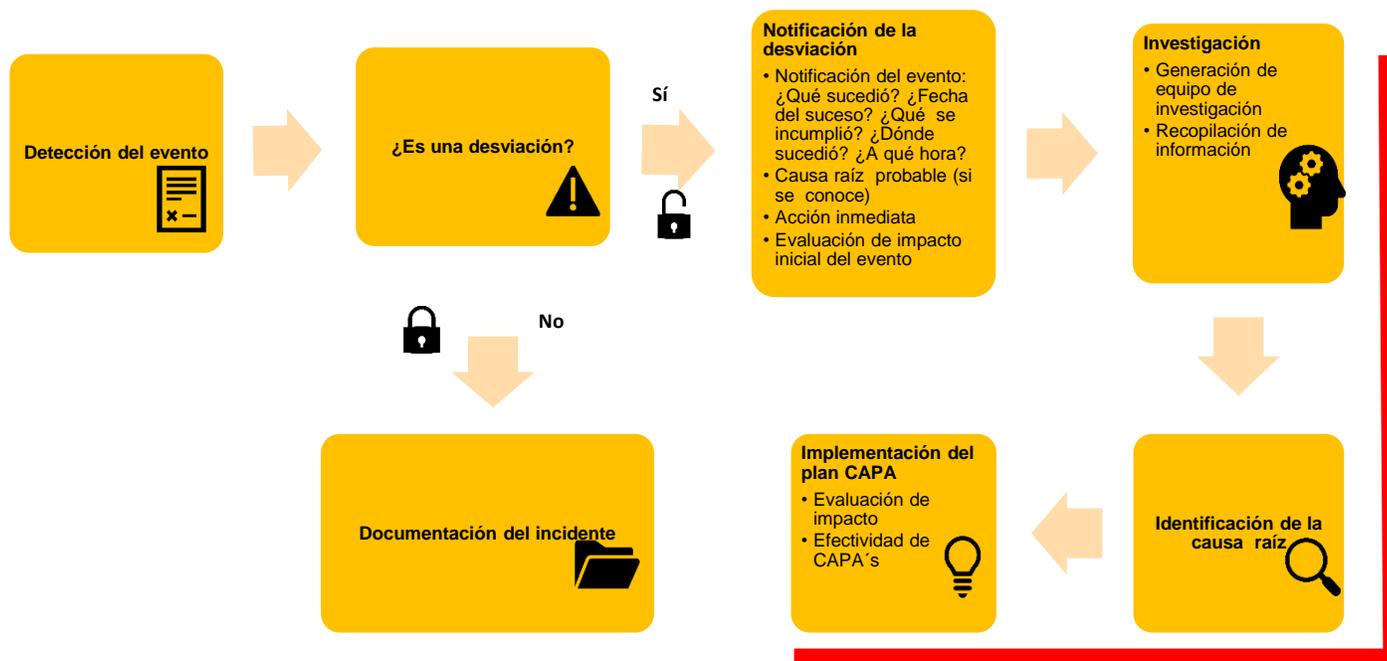


Figura 2. Proceso DMAIC. DMAIC: Las 5 fases del proceso de implementación de Six Sigma. Calidad total. Junio, 2016. Disponible en línea: <http://ctcalidad.blogspot.com/2016/06/dmaic-las-5-fases-del-proceso-de.html>

Con estos pasos fundamentales, Six Sigma permite que muchas organizaciones de todo el mundo tengan éxito en lograr avances de desempeño en los casos en que fallaron antes. Las empresas innovadoras reconocen que esto no es simplemente una "solución" para problemas únicos, sino una nueva forma de hacer negocios. Los desafíos comerciales no desaparecen en un mercado libre; más bien, cambian continuamente en grado y forma. Las organizaciones en todo el mundo están sometidas a continuas presiones para controlar los costos, mantener altos niveles de seguridad y calidad y satisfacer las crecientes expectativas de los clientes. Este avanzado proceso de mejora de Six Sigma ha sido adoptado por muchas compañías como el método más efectivo para lograr estos y otros objetivos.²⁰

En la figura 3, se muestra el diagrama que funcionará como punto de partida para comenzar a explicar la metodología propuesta para mejorar el proceso de investigaciones en la Industria Farmacéutica.



Gestión de Riesgos

Figura 3. Metodología propuesta para realizar la investigación de una desviación. Creación propia.

A continuación, se describen cada una de las etapas que integran la metodología propuesta para realizar la investigación de la causa raíz.

Detección del evento

La manera de reaccionar del personal cuando está en presencia de un evento es el primer reto para iniciar el proceso de investigación; dependerá en gran medida de su nivel de formación, calificación, el compromiso para notificar de manera exitosa un evento. Se espera que el personal se encuentre alerta y consciente de los posibles eventos no deseados, que identifique y sepa que hacer en términos de documentación y comunicación con el equipo de investigación.

La toma de decisiones se puede sistematizar y mejorar mediante el uso de un diagrama, para clasificar inicialmente los eventos en función del riesgo y el impacto en el producto.⁴⁴

El diagrama de decisión es una evaluación simplificada del riesgo que responde a las siguientes preguntas cuando se detecta un evento:

- ¿Puede afectar el evento un atributo del producto, el funcionamiento de un parámetro en la fabricación o la calidad del producto?
- ¿El evento contradice u omite un requerimiento, instrucción o especificación contemplada en cualquier tipo de procedimiento escrito aprobado?

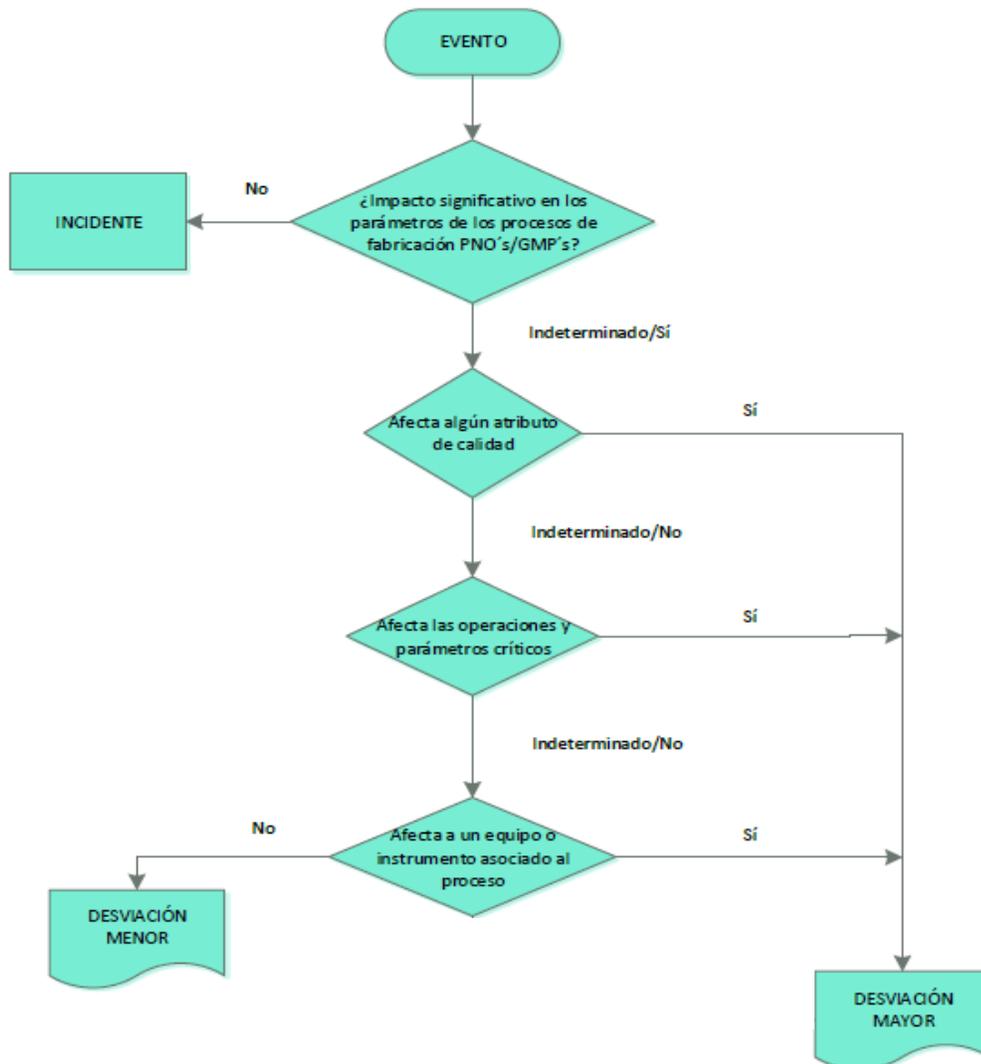


Figura 4. Diagrama de decisión, para la clasificación inicial de los eventos en función del riesgo. Traducción del diagrama tomado de la fuente: World Health Organization. *Deviation Handling and Quality Risk Management*. July 2013.

Si el evento es clasificado como incidente (Evento irrelevante, sin afectar la calidad producto) según el diagrama de la figura 4, se deberá documentar (por ejemplo: registros sobre el registro del lote o libro de registro) para contar con registros en caso de que sea necesario recuperar más tarde evidencia como parte de una investigación.⁴⁴

Notificación de la desviación

En la industria farmacéutica es importante determinar si los eventos que se presentan son considerados desviaciones o simplemente incidentes ya que desde el punto de vista de negocio se debe de considerar dirigir los recursos en función de la importancia del evento³, es decir si el evento no es una desviación no será necesario invertir recursos generando una investigación, y de esta forma se evitará agotar los recursos disponibles y provocar que un problema realmente importante no sea tratado convenientemente.

Una vez que se determinó que se trata de una desviación, esto debe de ser notificado al personal perteneciente de las áreas afectadas.

El personal capacitado para reconocer no conformidades, investigando y aprendiendo de las conclusiones obtenidas, constituye un valor fundamental para el sistema de gestión de calidad.⁴⁴

Para notificar la desviación es importante que la persona que detecte el evento reporte al menos la siguiente información³⁴:

- ✓ Descripción del evento (¿Qué sucedió? / ¿Qué se incumplió? - Proceso/Sistema/Producto)
- ✓ Fecha/Hora del evento
- ✓ Lugar del evento
- ✓ Personal que lo detectó
- ✓ Porqué ocurrió

Clasificación de las desviaciones

A diferencia de los incidentes; las desviaciones deben exigir un mayor nivel de análisis y documentación, el proceso de administración de desviaciones debe estar descrito en un procedimiento. Antes de iniciar la investigación se debe realizar una categorización inicial de la desviación en Menor, Mayor o Crítica, aplicando la Gestión de Riesgos para determinar el impacto y riesgo en el proceso y la calidad del producto⁴⁴, para dicha categorización se puede utilizar inicialmente el diagrama de decisión que se muestra en la figura 4 y posteriormente se deben considerar los criterios que se muestran en la figura 5, para una categorización inicial más asertiva de la desviación.

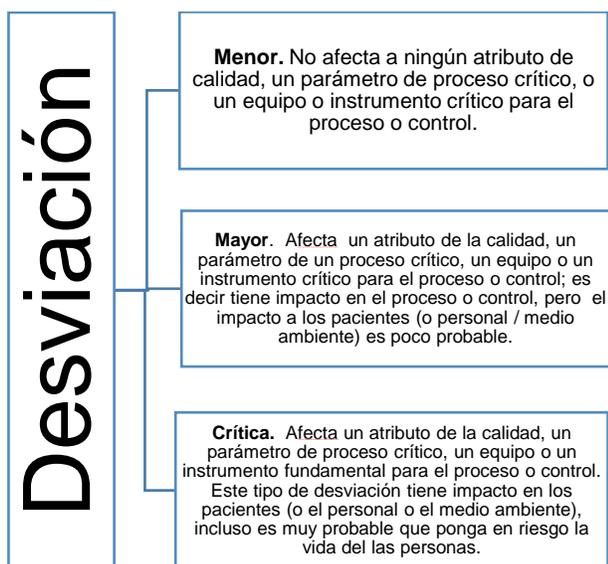


Figura 5. Categorización de las desviaciones. Creación propia a partir de la información tomada de la fuente: World Health Organization. *Deviation Handling and Quality Risk Management*. July, 2013.

La generación de diagramas de clasificación puede transmitir expectativas claras para las investigaciones. Esto ayuda a invertir los recursos y esfuerzos necesarios durante la investigación y generar un informe adecuado.²⁷

La categorización de la desviación permitirá a la organización asignar adecuadamente los recursos para la investigación, identificar un líder del equipo calificado, y determinar la composición del equipo (por ejemplo, personal de la

organización, contratistas y otros según sea necesario). Por lo general, el diagrama de clasificación se basa en las consecuencias reales o potenciales del evento.²⁷

Inicialmente se realiza la clasificación de la desviación con base en la información disponible, una vez concluido el proceso de investigación se analiza nuevamente el evento, según el impacto que tuvo sobre la calidad, identidad, pureza, potencia, seguridad del paciente; se procede a realizar la clasificación final de la desviación, lo cual debe quedar documentado en el reporte de la desviación.

En ocasiones la causa raíz se conoce desde un inicio sin la necesidad de realizar una investigación adicional, en este caso se debe documentar en el reporte de la desviación toda la información correspondiente al evento incluyendo la causa raíz, posteriormente la información deberá ser verificada por el área encargada de administrar el sistema de desviaciones.

Antes de iniciar con la investigación de las desviaciones puede ser necesario tomar acciones inmediatas para contener el evento, riesgo y el impacto hacia el producto/proceso/sistema. Esto puede ser necesario incluso antes de que la investigación se ha completado y la causa fundamental ha sido determinada. Sin embargo, después de la investigación y la determinación de causa raíz, tal vez sea necesario hacer correcciones adicionales y / o posiblemente diferentes.¹²

El tipo de desviación será el que defina la manera en la que se debe de tratar el evento, en las figuras 6 y 7 se muestra la metodología propuesta por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de las desviaciones según su clasificación.

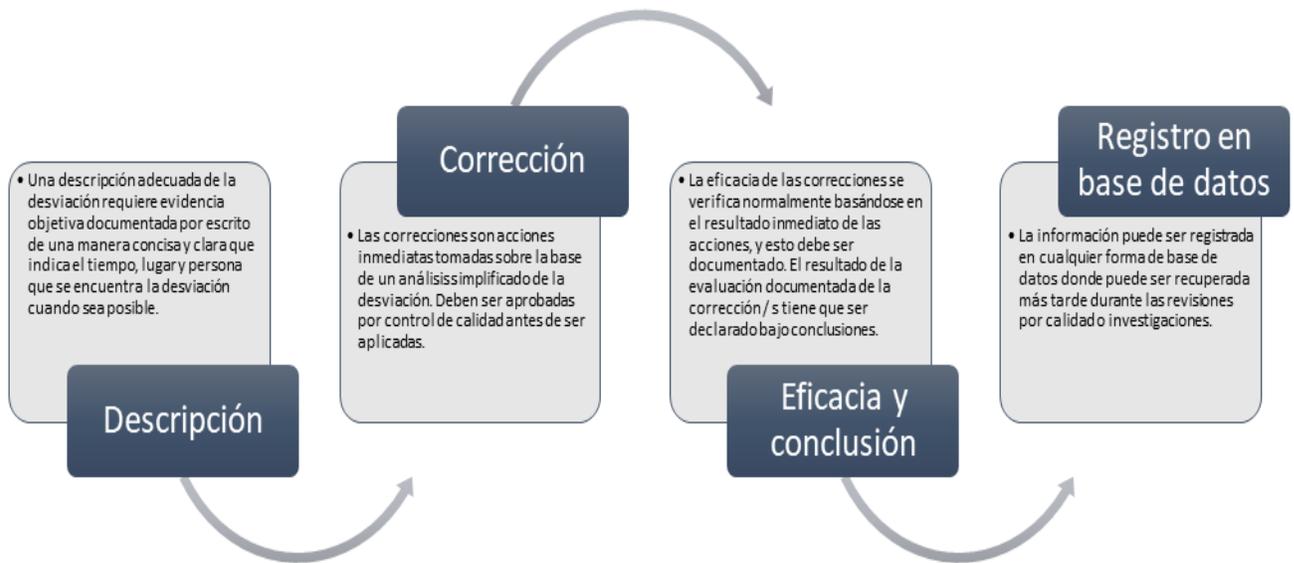


Figura 6. Tratamiento de desviaciones menores. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: World Health Organization. *Deviation Handling and Quality Risk Management*. July, 2013.

Si una desviación menor se repite un número significativo de veces, podría convertirse en una desviación mayor, y debe ser tratada como tal. La investigación de la desviación también debe determinar la razón por la cual las acciones correctivas implementadas no tuvieron éxito. Basado en la misma razón de ser, repeticiones de un mismo incidente puede convertirlo en una desviación menor.⁴⁴



Figura 7. Tratamiento de desviaciones mayores y críticas. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: World Health Organization. *Deviation Handling and Quality Risk Management*. July, 2013.

Como se puede observar en la figura 7 el proceso que implica una desviación mayor o crítica es más complejo que el que requiere una desviación menor (figura 6); más adelante se describirán a detalle algunas de las etapas mencionadas en la figura 7.

Es razonable suponer que a menudo habrá desviaciones sobre las cuales la causa no puede determinarse fácilmente y con claridad, y que no será determinada una

causa probable. Además, en ciertos casos, la desviación será atribuida a circunstancias imprevisibles fuera del control. En cualquier caso, las conclusiones y las razones deben siempre estar bien soportadas y bien documentadas.⁴⁴

Investigación

Una vez que el evento es clasificado como una desviación se procede con el proceso de investigación. Se debe documentar una descripción completa y objetiva. Una descripción adecuada asociada a la desviación es esencial con el fin de realizar una investigación efectiva.⁴⁴

Se espera que en la industria farmacéutica se establezcan procesos y se definan los controles adecuados para identificar las no conformidades y no conformidades potenciales. Un sistema eficiente para el manejo de desviaciones debe implementar un mecanismo para discriminar los eventos en función de su relevancia y clasificarlos de manera objetiva, así como concentrar recursos y esfuerzos para obtener investigaciones de calidad y determinar las causas fundamentales de las desviaciones correspondientes.⁴⁴

Por lo tanto, hay que establecer prioridades y la gestión de riesgos es una de las mejores herramientas que podemos utilizar para este propósito.¹³

Un enfoque estructurado para el proceso de investigación debe ser utilizado con el objetivo de determinar la causa raíz. El nivel de esfuerzo, la formalidad, y la documentación de la investigación debe ser acorde con el nivel de riesgo, de acuerdo con ICH Q9.¹⁴

Es fundamental que las investigaciones sobre las causas de las desviaciones se lleven a cabo de manera sistemática siguiendo un procedimiento aprobado, impartido por personal debidamente capacitado.⁴⁴ Además el procedimiento debe estar claramente definido para describir el caso, determinar la importancia de la ocurrencia, y establecer el alcance de los productos afectados, de esta forma se podrá garantizar una acción oportuna para restringir al producto que pueda estar comprometido.²²

Un proceso de investigación de la causa raíz eficaz comienza con saber cuándo se produce una desviación y tomar la iniciativa para informar del evento sin importar la causa. Todo el personal debe ser capacitado para realizar las actividades esperadas y necesarias. Además, un clima que fomenta la comunicación de los errores inesperados incluyendo lo auto-cometido debe ser desarrollado, mantenido y recompensado.²²

Una investigación debe iniciarse sobre las causas de la desviación, seguido de las medidas correctivas correspondientes.⁴⁴

Debido a que todo lo referente a la desviación debe ser reportado se puede caer en una tendencia de sobrecarga de desviaciones, lo cual puede resultar contraproducente, ya que probablemente la investigación de la causa raíz tenga una pobre calidad, al igual que el análisis de efectividad del plan CAPA implementado. Durante la investigación es importante contar con una metodología estructurada para realizar eficientemente la evaluación de la criticidad de las desviaciones, dado que, si los puntos críticos del proceso no están previamente definidos, al igual que los atributos de calidad críticos del producto; cada nueva desviación generará una nueva investigación, y esto consumirá parte importante de los recursos.⁷

La gestión de riesgos debe ser usada para decidir la profundidad y la magnitud de las no conformidades y de las investigaciones, y dicha priorización tiene que estar basada en el riesgo y la criticidad (magnitud) de la cuestión. Las herramientas de gestión de riesgos también pueden proporcionar la base para identificar, evaluar y comunicar el impacto potencial en la calidad como consecuencia de una desviación, y para facilitar la comunicación de riesgo y determinar medidas apropiadas para hacer frente a defectos significativos de productos.¹³

Se debe establecer un plan documentado antes de iniciar la investigación. El plan debe incluir¹²:

- Descripción de la no conformidad (planteamiento del problema)
- Alcance de la investigación
- Equipo de investigación y sus responsabilidades

- Descripción de las actividades a realizar
- Recursos humanos y económicos
- Métodos y herramientas
- Plazo para realizar la investigación

Debido a que la investigación puede modificar el alcance o el impacto de la desviación, la mayoría de las organizaciones deben establecer una fecha límite para completar la investigación, no existe una fuente oficial que especifique el tiempo requerido, sin embargo, por lo general las empresas establecen un tiempo de 30 a 45 días.²²

Es importante mencionar, que ninguna norma establece el límite de tiempo para concluir una investigación, sin embargo, las empresas han adoptado un tiempo estándar de 30, tiempo que puede variar entre las mismas organizaciones, dependiendo de las políticas de calidad y la severidad de los problemas.

Las autoridades reguladoras consideran esto crítico para asegurar que no hay problemas no reconocidos que pueden afectar el producto durante su distribución. La administración también debe establecer las prioridades adecuadas para que las revisiones se realicen dentro de lapso.²²

Equipo de investigación.

La composición del equipo depende de las características del evento, sin embargo, de dos a seis personas es un número óptimo. Incluso para investigaciones pequeñas, es necesario por lo menos un equipo de investigación conformado por dos personas. De esta forma se tendrán perspectivas múltiples, resultando en un análisis más completo y recomendaciones de mayor calidad. Otras personas pueden ayudar al equipo, pero generalmente tienen tareas muy específicas asignadas a ellos y, por lo tanto, no se consideran miembros del equipo.⁴¹

Si el equipo de investigación se encuentra compuesto por un número grande personas se puede entorpecer el proceso, ya que se deben de considerar varios

aspectos durante el inicio de una investigación, como la asignación de las actividades y el costo que implica para la compañía la inversión de tiempo y recursos.

Un equipo normalmente se encuentra compuesto de personal de operaciones, personal de mantenimiento, ingenieros en sistemas, representantes del departamento de calidad, y un individuo experto en investigaciones.⁴¹

Por lo general en la Industria Farmacéutica hay un área designada que se encarga de actuar como líder en cada uno de los procesos de investigación que se generan cuando se presenta una desviación, esta área de igual forma se encarga de designar responsabilidades desde el momento en el que se determina que se trata de una desviación, para que de esta forma se le comience a dar seguimiento al evento desde un inicio.

Sin embargo, el área en donde ocurrió el evento debe ser responsable dar seguimiento a la investigación de la desviación, ya que seguramente el evento afecta de alguna forma un proceso/sistema/documento que forman parte de su operativa; además el tiempo de respuesta a las desviaciones es importante para asegurar que se implementan de forma adecuada acciones preventivas y correctivas.

La integración de un equipo adecuado y la disponibilidad de los miembros del equipo con la dirección correcta mejorarán la eficiencia y la eficacia de la investigación.⁴¹

El líder y el personal que participe en las investigaciones de desviaciones deben tener objetivos claramente establecidos con la persona o grupo que realizará la investigación. Al igual que en cualquier otro proyecto el líder del equipo debe establecer requisitos de programación y compromisos y se encargará de la financiación en concordancia con los objetivos, alcance y cronograma. Además, el líder del equipo tiene que asignar funciones y responsabilidades a los miembros del equipo.⁴¹ Las responsabilidades se asignan en común acuerdo con el personal de las áreas involucradas en la desviación.

La composición del equipo depende principalmente de las características de la desviación. Incluso la más pequeña investigación debe tener un equipo de investigación de dos personas, con las dos personas procedentes de diferentes partes de la organización. Este enfoque ayuda a tener múltiples perspectivas por el personal involucrado en la desviación, lo que resulta en un análisis más exhaustivo y con recomendaciones de mayor calidad.⁴¹

Dependiendo de la complejidad de la investigación, por el impacto de la desviación, se puede requerir la participación adicional de expertos en una determinada área, aunque este personal no se encuentre inicialmente involucrado en la desviación.⁴¹

En general, las personas que tienen una o más de las siguientes características NO deben estar en el equipo de investigación⁴¹:

- Las personas demasiado cerca del incidente. A menudo no pueden ver lo que ocurrió durante el incidente porque se encuentran demasiado enfocadas a ser objetivas. También puede ser incómodo al discutir un incidente en el que estaban involucradas.
- Las personas con tiempo insuficiente para participar en la investigación. Los investigadores deben ser capaces de dedicar el tiempo adecuado para las personas con tiempo suficiente para participar en la investigación, con el fin de obtener resultados aceptables.
- Las personas que ya “saben” la respuesta. Si alguien cree que él o ella ya “conoce” la respuesta, la investigación se convierte en sólo una manera de confirmar lo que él o ella ya cree en lugar de una investigación que explora todas las posibilidades.
- Las personas con un alto puesto en la cadena de gestión. Ya que tienden a la investigación e intimidar a los individuos involucrados. Esto puede conducir a datos limitados durante el análisis, que es perjudicial para la investigación porque se necesitan datos exhaustivos con el fin de entender las causas subyacentes y desarrollar recomendaciones efectivas.

Excepciones:

Si hay un número limitado de personal de la instalación con las habilidades y conocimientos necesarios para llevar a cabo la investigación.

En algunos casos, los individuos involucrados en el incidente pueden solicitar estar en el equipo. Esto puede ayudar a que se sientan que están contribuyendo a la solución de los problemas que ayudaron a crear.

Sin embargo, en general, estas personas no deben ser parte del equipo.⁴¹

Recopilación de la información.

La información objetiva derivada de la recopilación de datos sirve como base para validar todas las conclusiones y recomendaciones para una investigación. La recopilación de datos usualmente toma más tiempo que otras etapas de la investigación.⁴¹

La investigación debe incluir la recopilación de datos para facilitar el análisis y se sugiere que se construya sobre cualquier análisis, evaluación e investigación que se realizaron anteriormente. Para ello será necesario que el investigador identifique, defina y documente adicionalmente los efectos observados de la no conformidad, o las causas ya determinadas, para asegurar que el investigador entienda el contexto y el alcance de la investigación.¹²

Las investigaciones deben basarse en datos históricos y conocimiento acumulado.⁴⁴

Al iniciar la investigación se recomienda¹²:

- ✓ Revisar y aclarar la información proporcionada
- ✓ Revisar cualquier información adicional disponible
- ✓ Reunir pruebas adicionales, si es necesario
- ✓ Realizar entrevistas a operadores u otras partes involucradas
- ✓ Revisar los documentos
- ✓ Inspeccionar las instalaciones, o el medio ambiente del evento

La información recopilada permitirá obtener más detalles y evidencia acerca del evento que se presentó, además con esta se lograra identificar de manera más eficiente y oportuna la causa raíz. La recolección y análisis de datos puede apuntar o eliminar cada una de las causas identificadas.²⁶

Sin la recopilación eficaz de datos, los factores causales y las causas fundamentales no pueden ser identificados y los eventos no se pueden definir y resolver. La recopilación de datos debe comenzar tan pronto como sea posible después de que el evento se produce para evitar la pérdida o alteración de los datos.³⁷

Se debe analizar el proceso actual a través de la recopilación de datos e información, incluyendo³²:

- Fecha y hora del evento
- Secuencia de los eventos
- Personal involucrado
- Equipo utilizado
- Condiciones de operación
- Registros de calidad recogidos
- Condiciones ambientales
- Cambios recientes en el proceso
- Documentación
- Estado de la capacitación de los trabajadores

Se deben verificar los datos anteriores para asegurar la objetividad.³²

Tipos de datos.

Hay cinco tipos de datos de los cuáles se puede extraer información para comenzar con la investigación, ver figura 8.

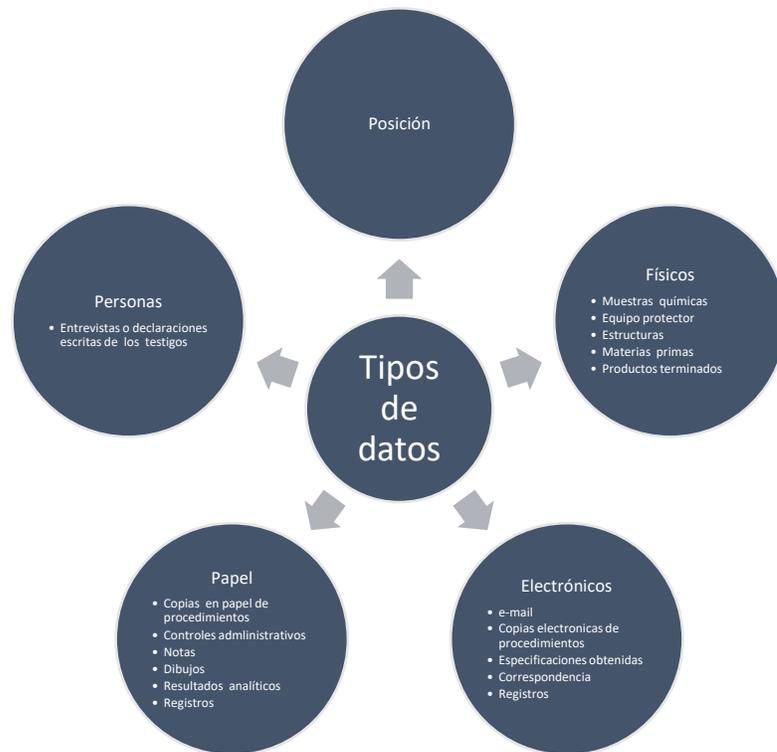


Figura 8. Tipos de datos. Traducción de la figura tomada de la fuente: Vanden, L., Lorenzo, D., Jackson, L., Hanson, W., Rooney, J and Walker, D. (2008). *Root Cause Analysis Handbook*. Third Edition. Ed. ABS Consulting (pp. 38)

El investigador o los miembros del equipo de investigación no pueden reunir todos los datos simultáneamente, por lo que deben de establecer prioridades para la recolección de datos. La priorización debe establecerse en base a la fragilidad de los datos (figura 9), es decir aquello que prevalecen por más tiempo, será fácil obtenerlos más tarde.⁴⁰



Figura 9. Fragilidad de los tipos de datos. Traducción de la figura de la fuente: Vanden, L., Lorenzo, D., Jackson, L., Hanson, W., Rooney, J and Walker, D. (2008). *Root Cause Analysis Handbook*. Third Edition. Ed. ABS Consulting (pp. 38)

Para reunir *datos de personas*, es decir de los testigos y participantes involucrados en el evento, el investigador de la causa raíz debe planificar la entrevista para asegurarse de obtener la cantidad máxima de datos. El investigador debe hacer preguntas de composición abierta y el seguimiento con preguntas más detalladas. Al término de la entrevista, el analista puede utilizar los datos recogidos para

actualizar la técnica de análisis de datos elegidos, normalmente un gráfico del factor causal o árbol de fallos. En caso de que el investigador no pueda llegar a la escena rápidamente, los testigos deben completar las primeras declaraciones.³⁷En la figura 10 se muestra el proceso que debe seguir un investigador al momento de realizar una entrevista.

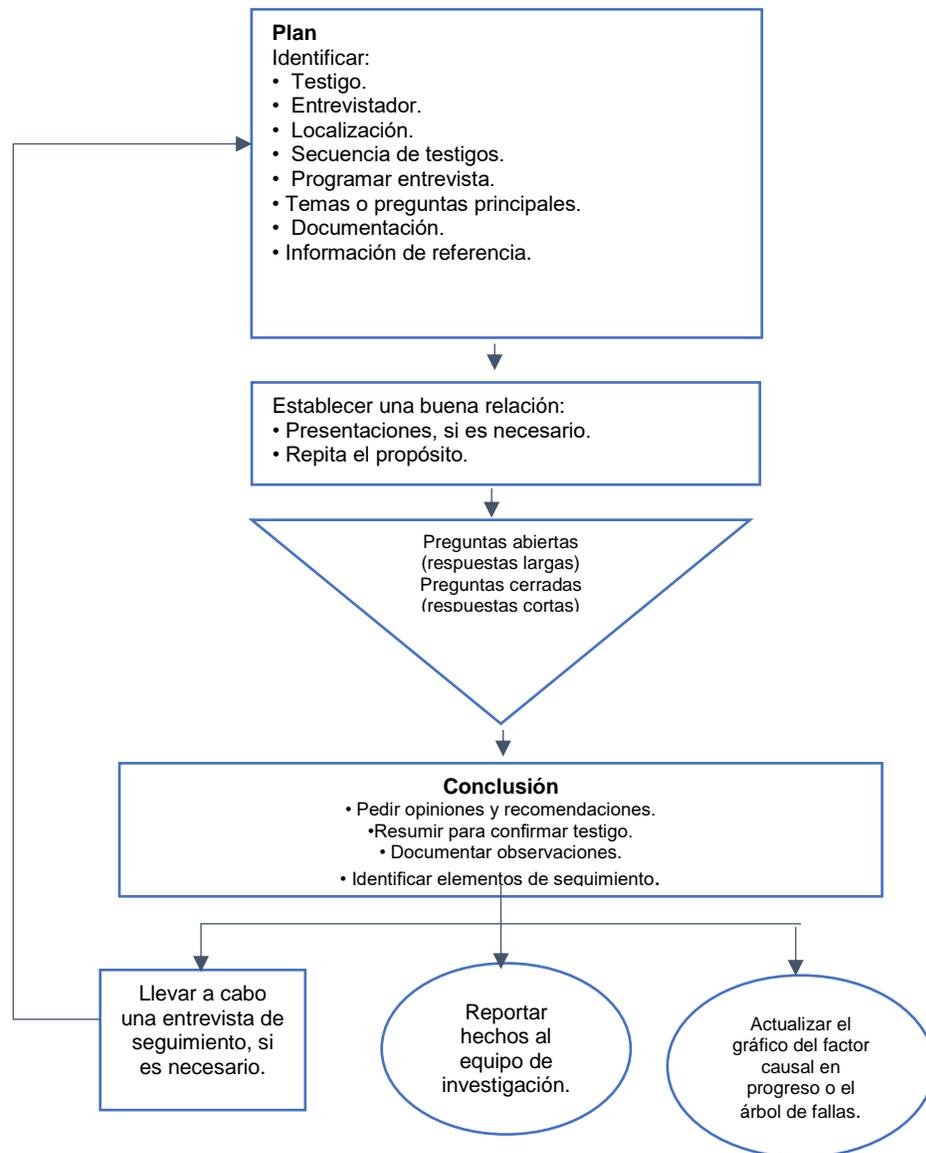


Figura 10. Proceso general de una entrevista. Traducción de la figura tomada de la fuente: Rooney, J. J and Vanden, L. N. (2003, November). Quality Progress. *Collecting Data for Root Cause Analysis*. 36 (11), 104.

Recuperado de <http://asq.org/qic/display-item/index.html?item=19242>

Los *datos físicos* (ejemplo: residuos y muestras químicas) primero deben ser identificados y conservados. A continuación, deben ser desarrollados los planes de prueba para asegurar que los datos necesarios se recogen y las pruebas se analizan correctamente, y que los datos no fueron destruidos durante la investigación.¹²

La evidencia debe apoyar¹²:

- La gravedad del evento
- La probabilidad de ocurrencia del evento
- La importancia de las consecuencias que se derivan del evento

La documentación permite la comunicación del propósito y la coherencia de la acción¹⁹. Su utilización contribuye a:

- a) lograr la conformidad con los requisitos del cliente y la mejora de la calidad;
- b) proveer la formación apropiada;
- c) la repetitividad y la trazabilidad;
- d) proporcionar evidencia objetiva, y
- e) evaluar la eficacia y la adecuación continua del sistema de gestión de la calidad.

Los *datos de posición* son un subconjunto de datos físicos y de personas. Representan ubicaciones de personas y datos físicos (por ejemplo, posiciones de válvulas e interruptores, niveles de tanques). Los datos de posición a menudo se pierden durante las etapas iniciales de la investigación debido a acciones de respuesta de emergencia que involucran el movimiento de personas, elementos, equipos, como la remoción de los heridos y el trabajo de restauración / estabilización / demolición. Los investigadores curiosos y otro personal a menudo mueven equipos, interruptores e identificadores en un intento de recopilar datos rápidamente.⁴¹

El método más fácil para recopilar datos de posición es a través de la observación directa; sin embargo, esto no produce un registro permanente de las observaciones. Dos métodos comunes para registrar datos de posición son la cámara de fotos y la grabadora de video.⁴¹

Identificación de la causa raíz

De acuerdo con la Organización Internacional de Normalización (ISO), a finales de 2006 casi un millón de documentos habían sido emitidos en todo el mundo para el cumplimiento de normas de gestión de calidad. Estos documentos proporcionan descripciones generales de los sistemas de gestión que permiten a las organizaciones la flexibilidad de sus características únicas. Un componente importante de la mayoría de los documentos es el reconocimiento de que los sistemas fallan de vez en cuando, y por lo tanto se ha previsto para ayudar a la organización a identificar las fallas, diagnosticar sus causas y tomar medidas para prevenir la recurrencia.²⁷

Si el problema es una no conformidad alguien debe determinar la causa del problema antes de aplicar medidas correctivas para prevenir la recurrencia. Incluso si una organización no tuvo problemas existe una necesidad de mejora continua. Esto a menudo implica la identificación de los cuellos de botella u otros factores importantes.²⁶

Identificar las causas principales es el objetivo principal del proceso de investigación. La identificación de la causa raíz no debe iniciarse hasta que se hayan identificado los factores causales. Iniciar el paso de identificación de la causa raíz implicará la utilización de mucho tiempo, además de que conducirá a la identificación de causas raíz no válidas y, por lo tanto, recomendaciones inválidas.¹⁰

El proceso de investigación de la causa raíz es un paso clave en el manejo de desviaciones, ya que proporcionará pruebas objetivas para implementar acciones correctivas y preventivas, como parte del sistema de CAPA.⁴⁴

Las causas o factores que contribuyen a la no conformidad detectada deben ser identificadas de manera que las medidas correctivas se pueden tomar para prevenir la recurrencia o la acción preventiva se pueda tomar para prevenir la ocurrencia. Para esto se debe considerar generar de manera sistemática las conclusiones de causa y efecto, con el apoyo de la evidencia documentada. Además, evaluar las causas significativas o subyacentes y su relación con el problema para garantizar la identificación de causas, y se debe identificar si hay más de una causa raíz.¹²

Un método eficaz para el Análisis de la Causa Raíz (ACR) desarrolla la capacidad de la organización para hacer frente no sólo al problema ocasional, sino también permite aislar y concentrarse en la prevención de las posibles causas de los problemas.

A través de un gráfico de tendencia comparando la frecuencia de proyectos de mejora continua que abordan las causas reales y potenciales, se puede determinar el tiempo que tarda la industria farmacéutica en determinar las causas raíz, pero además permitirá identificar si realmente la organización está invirtiendo su tiempo y recursos de manera eficiente, es decir si están priorizando en la identificación de causas potenciales.

Como se observa en la figura 11, la tendencia es demasiado pesada para causas existentes. Esto puede ser apropiado para las primeras etapas de un sistema de mejora continua cuando se está haciendo un esfuerzo para estabilizar la organización, pero que no puede continuar. Esta organización no se convertirá en una mejor hasta que la tendencia se invierta.

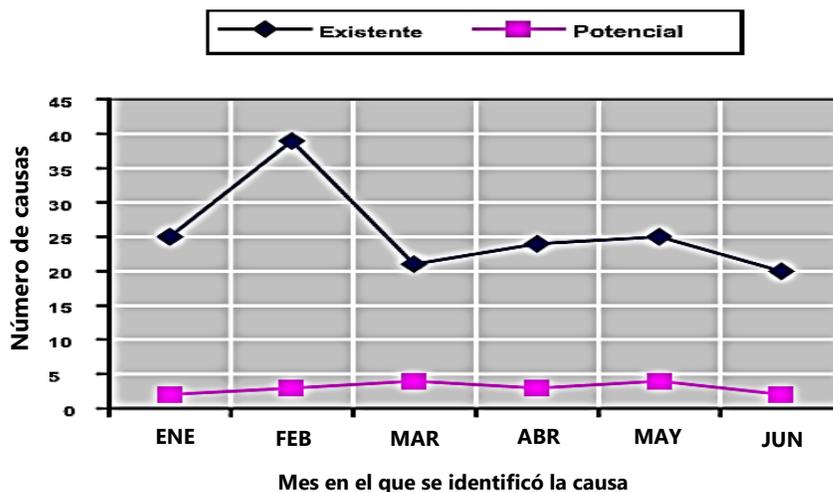


Figura 11. Representación gráfica de tendencias de las causas raíz de una Empresa. Imagen tomada de la fuente: 21 CFR 820.90 - Nonconforming product.

Si los investigadores y la gente involucrada en el ACR utilizan herramientas para encontrar las relaciones causales y categorías cerca de donde reside el problema, pueden concentrarse los esfuerzos de mejora con mayor precisión y exactitud en las áreas de mayor potencial.¹⁰

Alternativamente, las herramientas de análisis de causa raíz también deben tener las características para promover la colaboración, estimular la discusión, ser legibles o comprensibles, y tener mecanismos de evaluación de integridad. La influencia de la dinámica de grupos en los resultados del proceso es un tema común en la investigación, los equipos que utilizan el diálogo y la discusión de manera efectiva dentro de un contexto de apoyo podrían superar las restricciones de una herramienta mediocre, sin embargo, la mejor herramienta de análisis no puede convertir a un equipo mediocre en un gran grupo de resolución de problemas.¹⁰

Los líderes tienen que establecer normas y políticas para la formación en la resolución de problemas, y la facilitación de grupos para practicar el uso de herramientas de análisis de causa raíz estructurados.¹⁰

Es razonable suponer que a menudo habrá desviaciones sobre las cuales la causa no puede determinarse fácilmente y con claridad, y que no será determinada una causa probable. Además, en ciertos casos, la desviación será atribuida a circunstancias imprevisibles fuera del control. En cualquier caso, las conclusiones y las razones deben siempre estar bien soportadas documentadas.⁴⁴

Herramientas utilizadas para el Análisis de la Causa Raíz (ACR).

La identificación de la causa raíz requiere de la metodología ACR, que implica organizar diferentes herramientas (diagramas de Pareto, diagramas de espina de pescado, gráficos de control, FMEA, etc.) en un método de operación que se documenta a través de un procedimiento. Este procedimiento vincula claramente sub-herramientas elementales juntas y se comunica quién es responsable de qué acciones. Una vez en su lugar, las organizaciones tienen una mejor oportunidad de

utilizar más eficazmente sus valiosos recursos dentro de un sistema de mejora continua.

Las herramientas más utilizadas para la determinación de la causa raíz son la de los "5 porqués" y el "Diagrama Ishikawa-espina de pescado" que son de las herramientas más simples.⁴⁴

Varias herramientas de recopilación y análisis de datos se utilizan con regularidad para ayudar a mostrar las relaciones entre las causas y ayudar al equipo de investigación a determinar qué causas son lo suficientemente importantes como para justificar el cambio. Estas incluyen el diagrama de causa y efecto, el árbol de fallas y los gráficos de factores causales³⁶, las herramientas mencionadas se describen a continuación.

Las herramientas para analizar los datos y determinar la causa raíz, se describen en la tabla 1, las mismas herramientas permiten la Evaluación de Riesgos en diferentes etapas de la investigación.

Tabla 1. Descripción de algunas herramientas para el Análisis de la Causa Raíz y la Evaluación de Riesgos.

Herramienta	Descripción	Áreas potenciales de uso
Lluvia de ideas	Consiste en estimular y fomentar la fluidez de la conversación libremente entre un grupo de gente con conocimientos para identificar modos de fallo potenciales y los riesgos asociados, los criterios para las decisiones y/o opciones de tratamiento. ³⁵	<ul style="list-style-type: none"> Se puede utilizar para la generación de un diagrama causa-efecto.
Análisis de Efectos y Modo de Falla (Failure Mode Effects Analysis-FMEA)	<p>Prevé una evaluación de los posibles modos de fallo de los procesos y su posible efecto sobre los resultados y / o el rendimiento del producto.^{17, 18}</p> <p>Una vez establecidos los modos de fallo, la reducción del riesgo se puede utilizar para eliminar,</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se puede utilizar para priorizar los riesgos y monitorear la efectividad de las actividades de control de riesgos.^{17, 18} Se puede aplicar a equipos e instalaciones y podría

Herramienta	Descripción	Áreas potenciales de uso
	<p>contener, reducir o controlar los posibles fallos.³⁵</p> <p>Se aplica comúnmente debido a su versatilidad. Esta herramienta se utiliza para identificar posibles fallos y para examinar el impacto de las desviaciones en la calidad del producto, y proponer las acciones correctivas y preventivas más adecuadas.⁴⁴</p>	<p>ser utilizado para analizar una operación de fabricación y su efecto sobre el producto o el proceso.^{17, 18}</p>
Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA).	<p>Se basa en la herramienta FMEA, con la incorporación de una investigación del grado de gravedad de las consecuencias, sus respectivas probabilidades de ocurrencia, y su detectabilidad. La herramienta puede ayudar a identificar los lugares donde las acciones preventivas adicionales podrían ser apropiadas para reducir al mínimo los riesgos.^{17, 18}</p>	<p>La aplicación FMECA en la industria farmacéutica en su mayoría se debe utilizar para los fracasos y riesgos asociados con los procesos de fabricación.^{17, 18}</p>
Análisis de Peligros y Operabilidad (Hazard and Operability Analysis-HAZOP).	<p>Se basa en una teoría que asume que los eventos de riesgo son causados por desviaciones del diseño o las intenciones que operan. Es una técnica de lluvia de ideas sistemática para identificar los peligros.¹⁷</p> <p>Es una técnica para identificar peligros potenciales en un sistema e identificar problemas de operabilidad que pueden dar lugar a productos no conformes.³⁵</p> <p>Se analiza la causa y la consecuencia de una desviación de la variable del proceso (con respecto a los parámetros normales de operación) a través de palabras guía (por ejemplo, No, más, que no sea parte de, etc.).^{17, 18}</p>	<p>Se puede aplicar a los procesos de fabricación, incluyendo la producción subcontratada y la formulación, así como los proveedores en sentido ascendente, equipos e instalaciones de las sustancias farmacéuticas y productos farmacéuticos.^{17, 18}</p>

Herramienta	Descripción	Áreas potenciales de uso
	<p>Tipos de HAZOP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ HAZOP proceso. Originalmente desarrollado para evaluar las plantas y sistemas de procesos. ✓ HAZOP humano. Centrado en los errores humanos en lugar de fallas técnicas. ✓ HAZOP procedimiento. Revisión de los procedimientos o secuencias operativas. ✓ HAZOP software. Identificación de posibles errores en el desarrollo de software. 	
Análisis del Árbol de Fallos (Fault Tree Analysis-FTA).	<p>Esta herramienta es un enfoque que asume fracaso de la funcionalidad de un producto o proceso. Los resultados son presentados de manera esquemática la parte principal o inicial describe la falla o el evento final y las combinaciones de modos de fallo se describen con los operadores lógicos (AND, OR, etc.), hacia abajo se van determinando las causas y las causas de estas causas, hasta encontrar efectos iniciales o detonadores. Evalúa el sistema fallas de uno en uno, pero puede combinar múltiples causas de fallo mediante la identificación de cadenas causales.</p> <p>17, 18</p> <p>Una incorporación clave permite la identificación de combinaciones o interacciones de acontecimientos que causan otros eventos de fallo. Se utiliza mejor cuando se trabaja con temas complejos con varias causas interrelacionadas de fracaso.</p> <p>35</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se puede utilizar para establecer la ruta a la causa de la falla. ▪ Investigación de quejas o desviaciones con el fin de comprender plenamente su causa raíz. ▪ Y para asegurar que las mejoras previstas se resuelven totalmente el problema y no conducir a otros problemas. 17, 18
	<p>Determina los puntos críticos de control de procesos y establece límites y sistemas de monitoreo para</p>	<p>Podría ser utilizado para identificar y gestionar los riesgos asociados a los</p>

Herramienta	Descripción	Áreas potenciales de uso
Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (Hazard Analysis and Critical Control Points-HACCP)	estos puntos críticos. Funciona como una herramienta sistemática y preventiva para asegurar la calidad del producto, la fiabilidad y la seguridad. ^{17, 18}	peligros biológicos, físicos y químicos. ^{17, 18}
Análisis Causa y Efecto (Diagrama Ishikawa/Diagrama de pescado)	<p>El análisis de Causa y Efecto es un método estructurado para identificar las posibles causas de un evento no deseado o problema. Se organizan los posibles factores contribuyentes en categorías amplias de manera que todas las hipótesis posibles se puedan considerar. No obstante, por sí mismo apunta a las causas reales ya que éstos sólo pueden ser determinados por la evidencia real y la comprobación empírica de las hipótesis.³⁵</p> <p>Este diagrama permite a un equipo centrarse en el contenido del problema, no en la historia del problema o diferentes intereses personales de los miembros del equipo. La lógica de este diagrama es que uno no puede actuar hasta que se conozca la relación entre la causa y el efecto de un problema. En consecuencia, el diagrama causa-efecto intenta mostrar causas relacionadas en las que se puedan tomar medidas.⁹ Este diagrama puede ayudar a los miembros del equipo a buscar las causas raíz y comparar la importancia relativa de las diferentes causas.³⁶</p>	Análisis de la causa raíz.
Análisis de los 5 porque's	El método de los "5 porqués" se refiere a una serie de preguntas secuenciales (es decir, se pide a	Análisis de la causa raíz.

Herramienta	Descripción	Áreas potenciales de uso
	<p>cada respuesta dada "por qué", normalmente de 3 hasta 5 veces). Este ejercicio permite un conocimiento profundo de las causas subyacentes o profundas de la desviación, que pueden estar relacionados con un problema sistémico.⁴³ Se debe plantear este análisis paso a paso con preguntas lógicas resumiendo las observaciones de las preguntas anteriores.⁴²</p> <p>El análisis de los "5 porqués" es una manera simple y efectiva para determinar las causas fundamentales en casi cualquier situación. Se podría decir que el análisis de los cinco porqués es el arte de hacer la pregunta correcta en el momento correcto.⁴²</p>	
Gráfico de Pareto	<p>Es una poderosa herramienta de ACR para separar los pocos factores vitales de los muchos triviales. Aunque si bien se trata de una herramienta muy simple y por lo tanto fácil de utilizar se debe evitar creer que se puede aplicar en cada situación que se presenta, aplicar apropiadamente el principio de Pareto puede producir resultados significativos sin la necesidad de profundizar en las estadísticas elaboradas.⁵</p>	<p>Análisis de riesgos y análisis de la causa raíz.</p>
Diagrama de Factor Causal	<p>Estos gráficos de factores causales muestran la secuencia de eventos que condujeron al evento de problema / pérdida y la relación de causa-efecto entre esos eventos.³⁶</p>	<p>Análisis de la causa raíz.</p>

Herramienta	Descripción	Áreas potenciales de uso
	<p>Proporcionan una estructura para que los miembros del equipo organicen y analicen la información recopilada durante la investigación e identifiquen los vacíos y las deficiencias en el conocimiento a medida que avanza la investigación. El cuadro de factores causales es simplemente un diagrama de secuencia con pruebas lógicas que describen los eventos que conducen a una ocurrencia, así como las condiciones que rodean estos eventos.³⁶</p> <p>Los factores causales son los eventos clave que habrían evitado que ocurriera el problema. Son pasos en el proceso que o bien no deberían haber ocurrido o deberían haber ocurrido de una manera diferente. Pueden o no ser lo mismo que las causas del problema.³⁶</p>	

Proceso para realizar una lluvia de ideas.

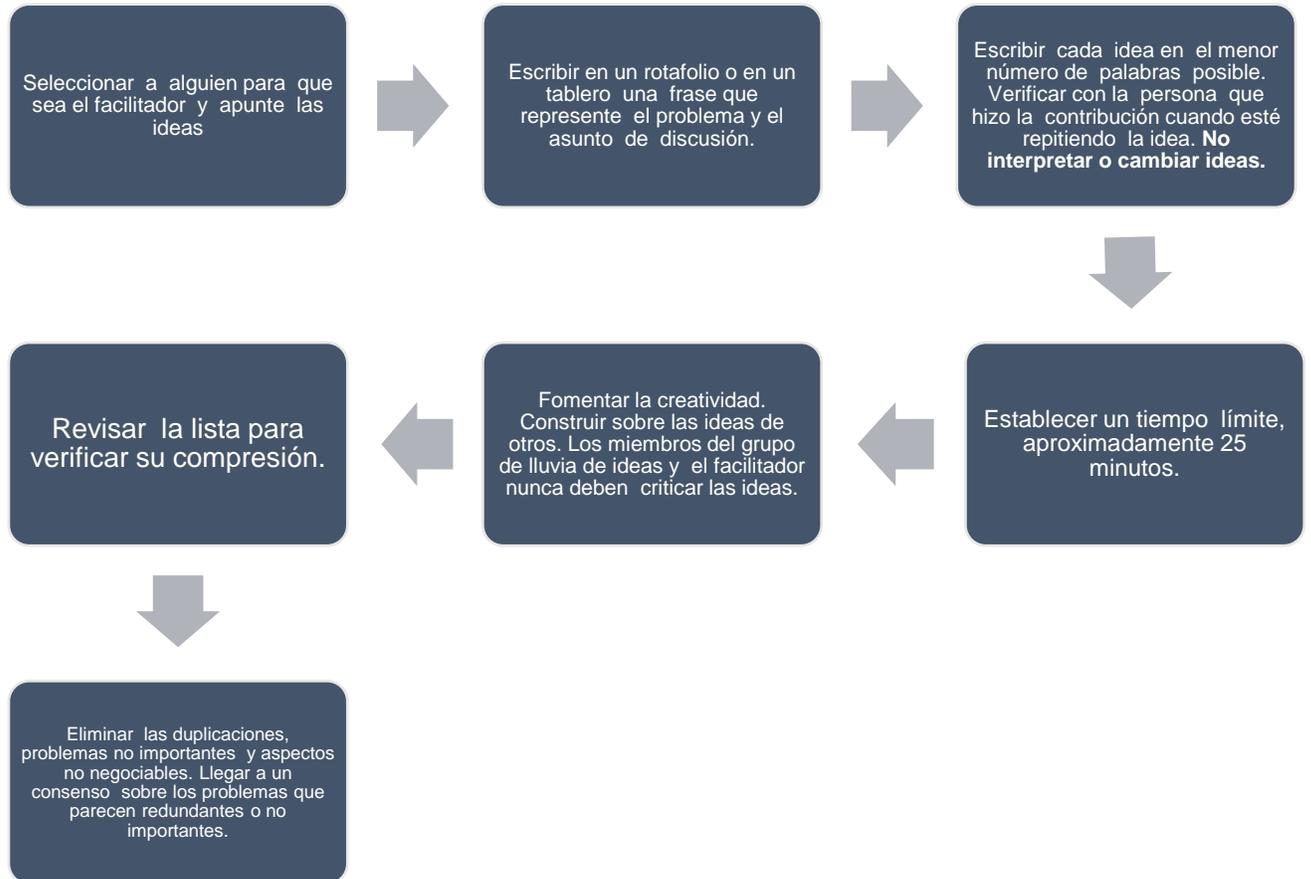


Figura 12. Proceso para generar una lluvia de ideas no estructurada (flujo libre). Creación propia a partir de la información tomada de la fuente: Lluvia de ideas (Brainstorming). Sociedad Latinoamericana para la Calidad. Disponible en línea:

http://homepage.cem.itesm.mx/alesando/index_archivos/MetodoDisMejoraDeProcesos/LluviaDelIdeas.pdf

La lluvia de ideas estructurada (en círculo), tiene el mismo objetivo que la lluvia de ideas no estructurada. La diferencia principal radica en que en la lluvia de ideas estructurada cada miembro del equipo presenta sus ideas en un formato ordenado (ejemplo de izquierda a derecha). No hay problema si un miembro del equipo cede su turno si no tiene idea en ese instante.²³

Adicionalmente se puede utilizar el método de lluvia de ideas silenciosa (lluvia de ideas escritas) el cuál se describe en la figura 13.



Figura 13. Proceso para generar una lluvia de ideas silenciosa (lluvia de ideas escritas). Creación propia a partir de la información tomada de la fuente: Lluvia de ideas (Brainstorming). Sociedad Latinoamericana para la Calidad.

Disponible en línea:

http://homepage.cem.itesm.mx/alesando/index_archivos/MetodoIDisMejoraDeProcesos/LluviaDeIdeas.pdf

Tabla 2. Fortalezas y limitaciones de la lluvia de ideas. Creación propia.

Nota: Información tomada de la fuente: Rodríguez, J. (2012). *Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry*. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.

Fortalezas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Alienta la imaginación, lo que ayuda a identificar nuevos riesgos y soluciones novedosas.</i> • <i>Involucra a los principales interesados y por lo tanto ayuda a la comunicación global.</i> • <i>Relativamente rápida y fácil</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Los participantes pueden carecer de la habilidad y el conocimiento para contribuir efectivamente.</i> • <i>Ya que es relativamente no estructurada, es difícil demostrar que el proceso ha sido completado, por ejemplo, que todos los riesgos potenciales han sido identificados.</i> • <i>Puede haber determinadas dinámicas de grupo, donde algunas personas con ideas valiosas permanecen en silencio mientras que otros dominan la discusión.</i>

Proceso para realizar un FMEA (Análisis de Efectos y Modo de Falla)

Los FMEA's necesitan información sobre los elementos del sistema en suficiente detalle para un análisis significativo de las formas en que cada elemento puede fallar. La información puede incluir:

- Diagrama de flujo del proceso o sistema que se analizaron y sus componentes.
- La comprensión de la función de cada paso del proceso o componente del sistema.
- Los detalles de los parámetros de funcionamiento ambientales y de otro tipo que pueden afectar al funcionamiento.
- Una comprensión de los resultados de fallos particulares.
- Los datos históricos sobre las fallas, incluyendo datos de tasa de fracaso (si está disponible), lo que permitirá la determinación de la probabilidad de fallo. Hay varias maneras en que esto puede realizarse, el método más común usado en la industria para clasificar cada uno de los modos de fallo identificados de acuerdo con su criticidad es el Número de Prioridad de Riesgo (RPN), que es una medida semi-cuantitativa de la criticidad, se obtiene al multiplicar el número de escalas de calificación (por lo general entre 1 y 10) para la consecuencia (gravedad) de fallo, la probabilidad de fracaso, y la capacidad de detectar el problema. A un fallo se le da una prioridad más alta si es difícil de detectar. Una vez identificados los posibles modos y mecanismos de fallo, las acciones preventivas pueden ser definidas e implementadas para los más significativos.

1. Proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar el proceso de paso y de entrada bajo investigación.
2. Modo de fallo potencial	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar todas las formas en que un fallo puede ocurrir en esta etapa del procedimiento.
3. Efectos potenciales de fallo	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar todos los efectos que cada modo de falla tiene, incluyendo los efectos sobre el cliente.
4. Severidad	<ul style="list-style-type: none"> • Califique la gravedad del impacto del efecto de fracaso. La escala de severidad va de "ningún efecto" hasta e incluyendo "la pérdida de la vida sin previo aviso".
5. Causas potenciales	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar todas las causas fundamentales que conducen al fracaso. Si las causas fundamentales son desconocidas en el momento que se lleva a cabo el AMEF, puede ser necesario desviar del AMEF temporalmente y llevar a cabo un análisis de la causa raíz mediante otra herramienta.
6. Ocurrencia	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantificar la frecuencia de ocurrencia del modo de fallo. La escala para la aparición varía de "muy poco probable" a "muy probable".
7. Controles actuales	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar todos los controles y procedimientos existentes. Incluir un número de procedimiento operativo estándar, si está disponible.
8. Detección	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantificar la capacidad para detectar la falla en una etapa específica del proceso. La escala para la detección varía de "casi seguro" (de gama baja) a "no es posible" (gama alta).
9. RPN (Numero de prioridad de riesgo)	<ul style="list-style-type: none"> • $RPN = \text{valor de severidad} \times \text{valor de ocurrencia} \times \text{valor de detección}$
10. Acciones recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> • Acciones tomadas para reducir la gravedad del impacto, la frecuencia de aparición o la capacidad de mejorar la detección.
11. Responsable	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar quien es el responsable de las acciones recomendadas.
12. Acciones tomadas	<ul style="list-style-type: none"> • Lista de las acciones tomadas y completadas, incluyendo fecha de finalización.
13. Severidad, ocurrencia, detección y RPN	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar nuevos valores severidad, de la ocurrencia y de detección, y calcular el nuevo valor RPN. Estos valores reflejan las medidas adoptadas en el punto 12. Idealmente, uno o más de estos valores serán reducidos por las acciones tomadas, lo que resulta en un valor inferior RPN. Si el valor no se reduce, las acciones tomadas fueron ineficaces.

Figura 16. Descripción de la información que debe contener el formato general de un FMEA. Creación propia a partir de la fuente: Kubiak, T. (2014, June). Conducting FMEAs for results tips and techniques for properly using the risk management tool.

Tabla 3. Fortalezas y limitaciones de un FMEA. Creación propia.

Nota. Información tomada de la fuente: Rodríguez, J. (2012). *Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry*. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.

Fortalezas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none">• <i>FMEA proporciona una base para la identificación de posibles causas fundamentales y el desarrollo de acciones preventivas eficaces.</i>• <i>El FMEA identifica los componentes de fiabilidad / críticos para la seguridad. Es ampliamente aplicable a los modos de fallo del sistema humano, el equipo, y ya de hardware, software y procedimientos.</i>• <i>Proporciona una base para otra facilidad de mantenimiento, la seguridad, la capacidad de prueba y análisis de la logística.</i>• <i>Identifica los modos de fallo de componentes, sus causas y sus efectos sobre el sistema y los presenta en un formato fácil de leer.</i>• <i>Evita la necesidad de modificaciones en los equipos costosos en servicio mediante la identificación de problemas al principio del proceso de diseño.</i>• <i>Identifica los modos y requisitos para los sistemas de redundancia o de seguridad de un solo punto de fallo. Aportaciones a los programas de seguimiento del desarrollo, poniendo de relieve las características clave a vigilar.</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Sólo se puede utilizar para identificar modos de fallo individuales, no combinaciones de modos de fallo.</i>• <i>Los FMEA pueden llevar mucho tiempo y ser costosos.</i>• <i>Los FMEA pueden ser difíciles y tediosos para los sistemas complejos.</i>

Proceso para realizar un FTA (Análisis del Árbol de Fallos).

Un árbol de fallas muestra las diferentes combinaciones de eventos que deben ocurrir para que el problema, que se llama un evento de pérdida, ocurra. El árbol se desarrolla nivel por nivel, comenzando en la parte superior con el problema y trabajando hacia abajo. Los árboles de fallas ayudan al equipo a pensar lógicamente a través del problema, los esfuerzos de recopilación de datos y la identificación de factores causales y causas raíz de la manera más eficiente y efectiva.³⁶

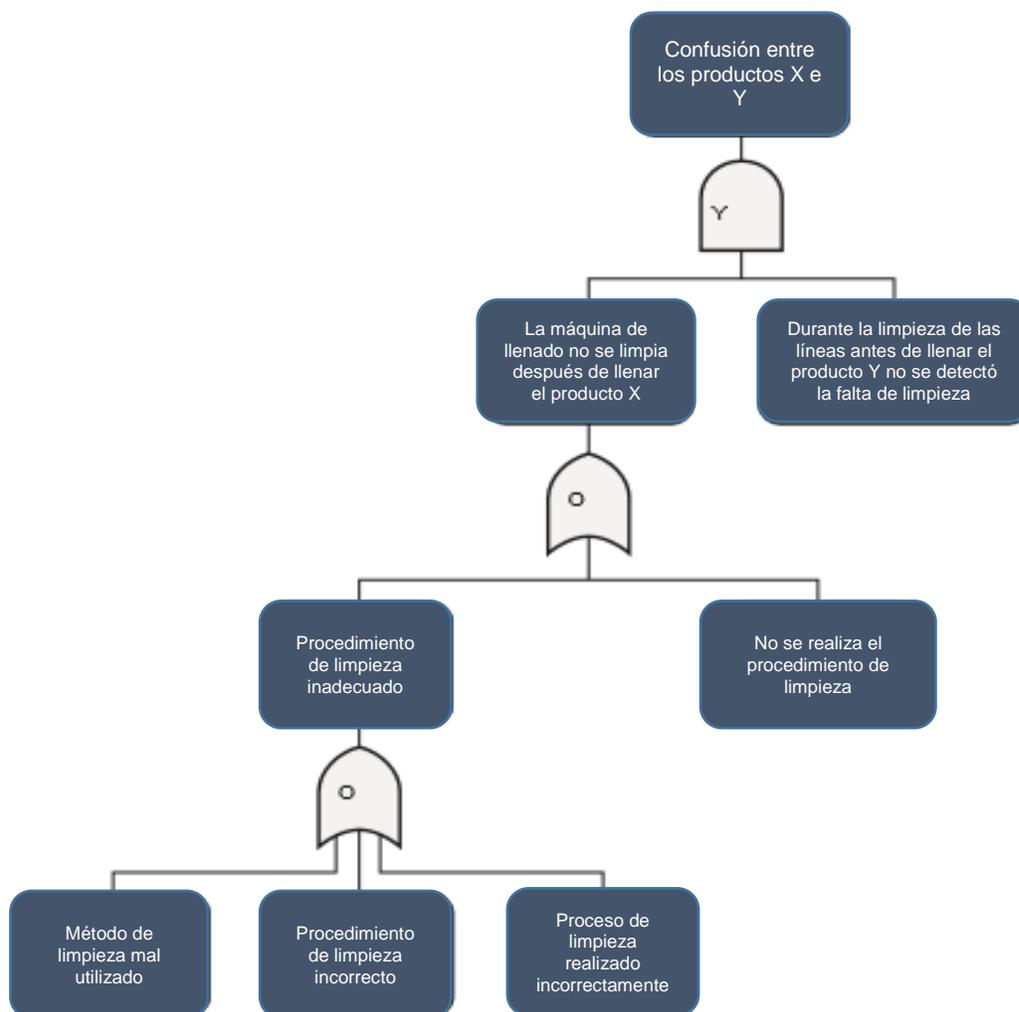


Figura 17. Ejemplo de un FTA. Traducción de la figura tomada de la fuente: *Rodriguez, J. (2012). Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.*

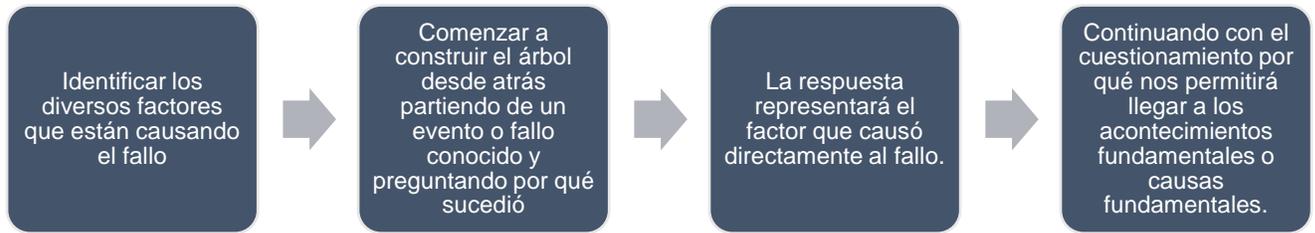


Figura 18. Proceso para realizar un FTA. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: Rodríguez, J. (2012). *Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry*. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.

En estos diagramas se utilizan dos tipos de interacción:

Interacción “Y”. Varios factores deben ocurrir simultáneamente para hacer que otro elemento falle.

Interacción “O”. Solamente uno de una serie de posibles eventos (cualquiera) debe ocurrir para causar el fallo.

En las interacciones “Y” podemos evitar el fracaso, simplemente mediante el control de uno de los factores (el más fácil o el más barato). En la interacción “O” tenemos que solucionar todos ellos para evitar el fracaso.¹³

Tabla 4. Fortalezas y limitaciones de un FTA.

Nota. Información tomada de la fuente: Rodríguez, J. (2012). *Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry*. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.

Fortalezas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Es un enfoque disciplinado que es altamente sistemático, pero al mismo tiempo suficientemente flexible para permitir el análisis de una variedad de factores, incluyendo interacciones humanas. El enfoque "de arriba hacia abajo", se centra la atención en los efectos de los fallos que están directamente relacionados con el evento superior. 	<ul style="list-style-type: none"> • En algunas situaciones, eventos causales no están unidos entre sí, y puede ser difícil determinar si se incluyen todas las vías importantes para el evento superior. • El árbol de fallos es un modelo estático; interdependencias de tiempo no se abordan. • Mientras los errores humanos pueden ser incluidos en un árbol de modo y fallos de forma cualitativa, en general, los fallos de

Fortalezas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • <i>El FTA es especialmente útil para el análisis de los sistemas con muchas interfaces e interacciones.</i> • <i>La representación pictórica conduce a una fácil comprensión del comportamiento del sistema y los factores incluidos, pero a medida que los árboles son a menudo grandes, el procesamiento de los árboles de fallos puede requerir sistemas informáticos.</i> • <i>El análisis de la lógica de los árboles de fallos es útil en la identificación de rutas de error simples en un sistema muy complejo, donde pueden pasarse por alto determinadas combinaciones de acontecimientos que conducen al evento superior.</i> 	<p><i>grado o calidad, que a menudo caracterizan error humano, no pueden ser fácilmente incluidos.</i></p>

Proceso para realizar un HACCP (Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control)

El objetivo de un sistema HACCP efectivo se enfoca en el control y monitoreo continuo de los peligros identificados (principios 2, 3 y 4). Un fabricante demuestra la efectividad de las medidas de control establecidas (principios 5 y 6) mediante el establecimiento de un mapeo de procesos metódicamente documentado, un análisis de riesgos del proceso y un plan de control crítico (principio 7).¹³

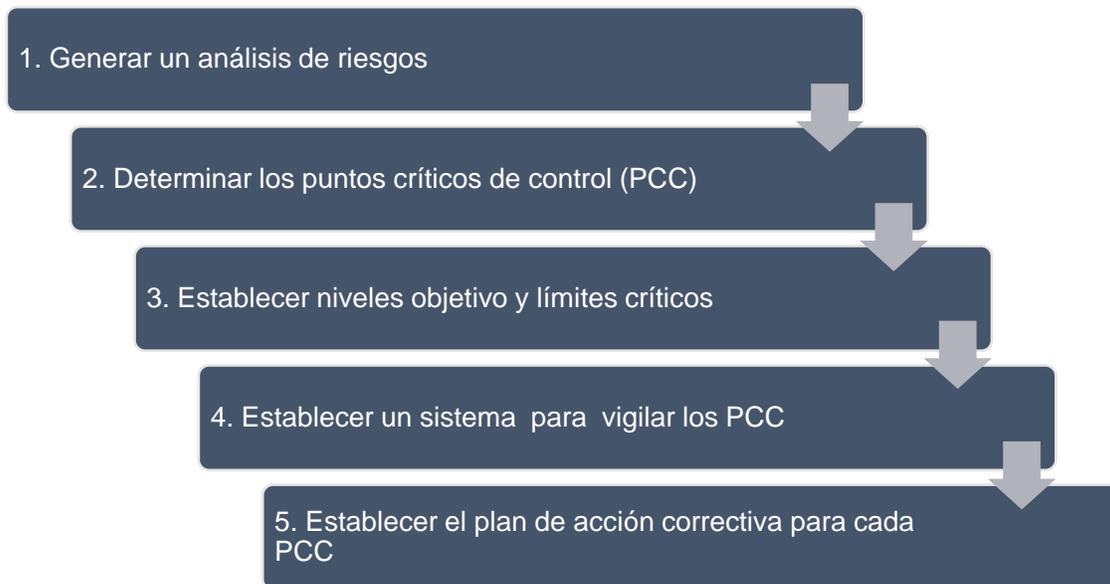


Figura 19. Principios de un HACCP. Creación propia a partir de la información tomada de la fuente: *Rodríguez, J. (2012). Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.*

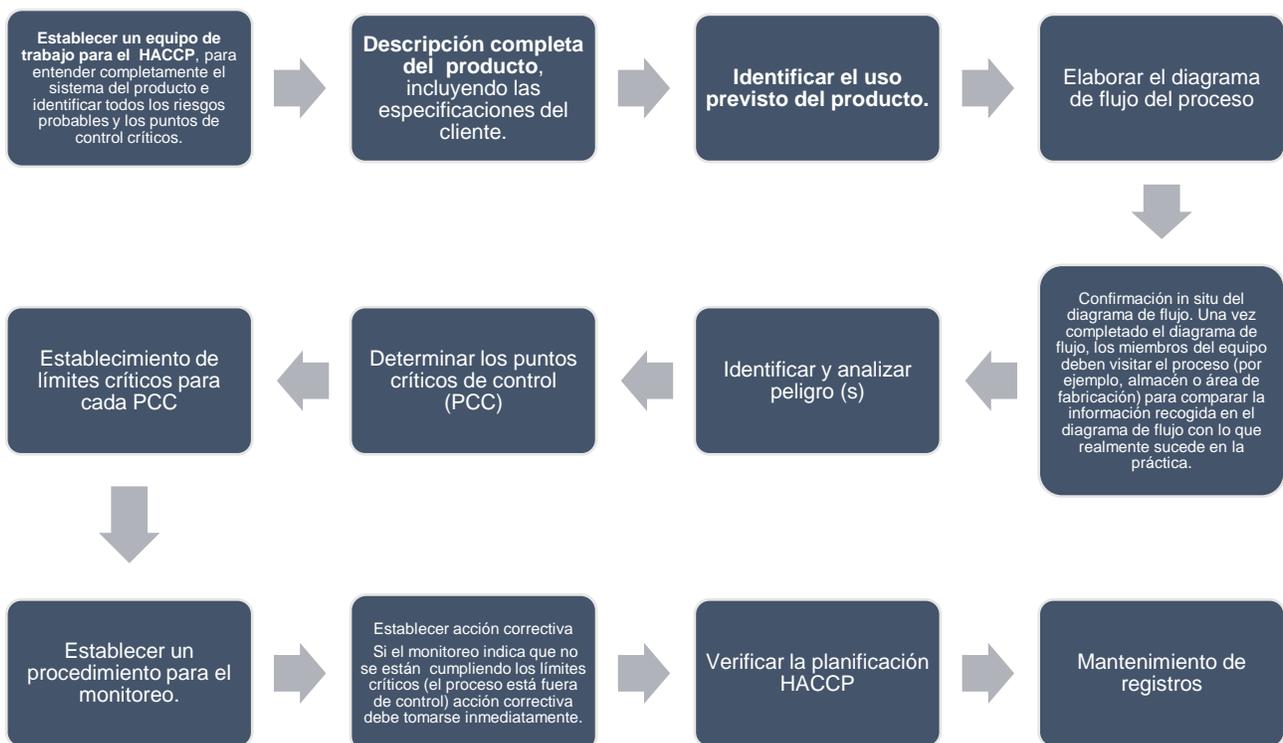


Figura 20. Proceso para realizar un HACCP. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: *Rodríguez, J. (2012). Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.*

Tabla 5. Fortalezas y limitaciones de un HACCP.

Nota. Información tomada de la fuente: Rodríguez, J. (2012). *Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry*. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.

Fortalezas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • HACCP es un proceso altamente estructurado que proporciona evidencia documentada para el control de calidad, así como identificar y reducir los riesgos. • Énfasis en el control, no detección. • Un mejor control de riesgos en todo el proceso en lugar de depender de la inspección del producto final. • Permite la identificación de peligros introducidos a través de las acciones humanas y cómo se puede controlar en el punto de introducción o posteriormente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere una gran capacidad de comprensión. • No ideal para los peligros o procesos poco conocidos. • No cuantifica o prioriza los riesgos. • No cuantifica el impacto de los controles adicionales en la reducción del riesgo. • Los controles apropiados necesitan ser definidos

Proceso para realizar un HAZOP (Análisis de Peligros y Operabilidad).

Durante la realización de un HAZOP es importante utilizar palabras guía, ya que son elementos de soporte clave en la ejecución de un análisis, ejemplo de éstas se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Palabras guía para realizar un HAZOP.

Nota: Información tomada de la fuente: Rodríguez, J. (2012). *Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry*. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.

Palabra guía	Sentido	Ejemplos
No (no, ninguno)	No se logra ninguno de los objetivos del diseño	No se llevó a cabo el mantenimiento preventivo No se realizó un proceso de esterilización
Más (más de, más arriba)	Aumento cuantitativo en un parámetro	Producto farmacéutico más concentrado

Palabra guía	Sentido	Ejemplos
		Bomba de infusión que entrega más dosis de la necesaria
Menos (menos de, más bajo)	Disminución cuantitativa en un parámetro	<p>Cliente que recibe menos cantidad de producto de lo esperado (menor recuento de comprimidos o volumen de llenado)</p> <p>Producto farmacéutico con menos concentración</p>
Aparte de (otros)	Completar sustitución-otra actividad se lleva a cabo	Producto esterilizado con un método incorrecto
Parte de	Sólo algunos puntos para el diseño se consiguen	En el Kit del dispositivo falta uno de los componentes
Así como (más)	Actividad adicional	Un componente adicional se añadió a la formulación del lote
Temprano/tardío	El tiempo es diferente al especificado	El detergente se añade demasiado pronto (antes de enjuagar previamente el equipo)
Antes/después	Paso (o parte de él) se lleva a cabo fuera de orden	Componentes añadidos en orden incorrecto al lote



Figura 21. Proceso para realizar un HAZOP. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: *Rodriguez, J. (2012). Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.*

Tabla 7. Fortalezas y limitaciones de un HAZOP.

Nota. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: *Rodriguez, J. (2012). Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.*

Fortalezas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Consiste en una herramienta sencilla e intuitiva dentro de un ambiente de equipo multidisciplinario.</i> • <i>Genera soluciones y acciones de tratamiento del riesgo.</i> • <i>Aplicable a una amplia gama de sistemas, procesos y procedimientos.</i> • <i>Permite la consideración de las causas y consecuencias de un error humano.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>El análisis detallado puede ser muy lento y por lo tanto caro.</i> • <i>La discusión se puede enfocar a las cuestiones de diseño, y no en cuestiones más amplias o externos.</i> • <i>Proceso que se basa en la experiencia de los diseñadores, que pueden tener dificultades para ser suficientemente objetivos para buscar problemas en sus diseños.</i>

Proceso para realizar un diagrama Causa y Efecto.

El diagrama de causa y efecto organiza las causas de acuerdo con su nivel de importancia o detalle, representando relaciones y una jerarquía de eventos. Una declaración del problema (por ejemplo, el efecto) aparece en el lado derecho del diagrama. El lado izquierdo muestra las principales causas potenciales como ramas y sub-causas relacionadas.³⁶

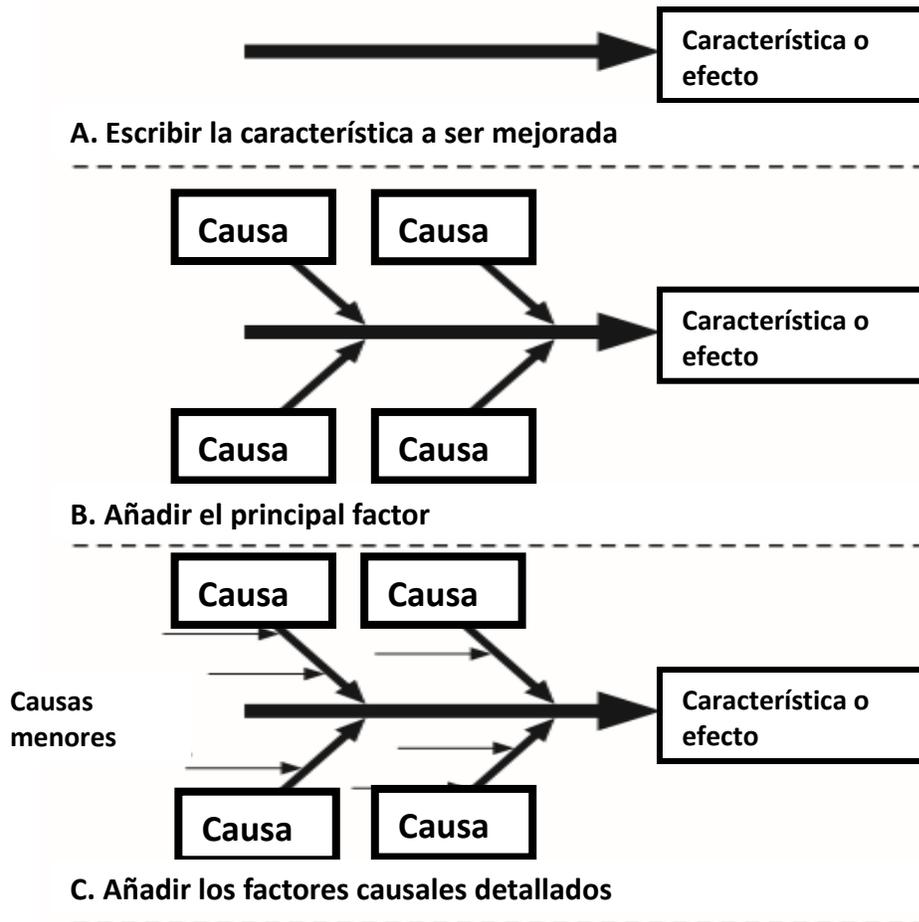


Figura 22. Etapas para la construcción de un diagrama causa-efecto. Traducción de la figura tomada de la fuente: Dogget, A. (2005, October). *Quality Management Journal. Root Cause Analysis: A Framework for Tool Selection.* 12(4), 34-44.

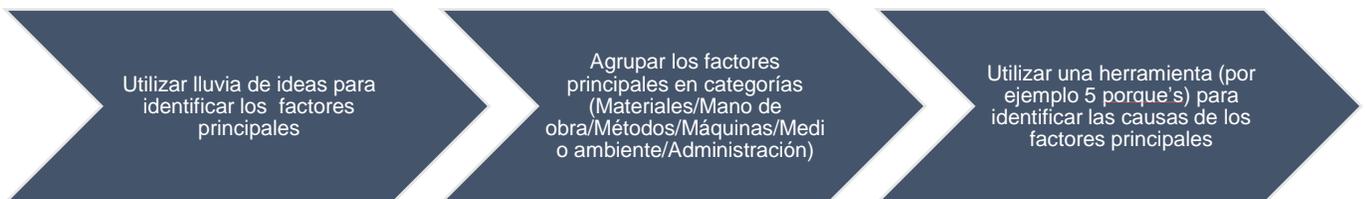


Figura 23. Acciones adicionales para construir un diagrama causa y efecto. Información tomada de la fuente: Rodríguez, J. (2012). *Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry.* ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.

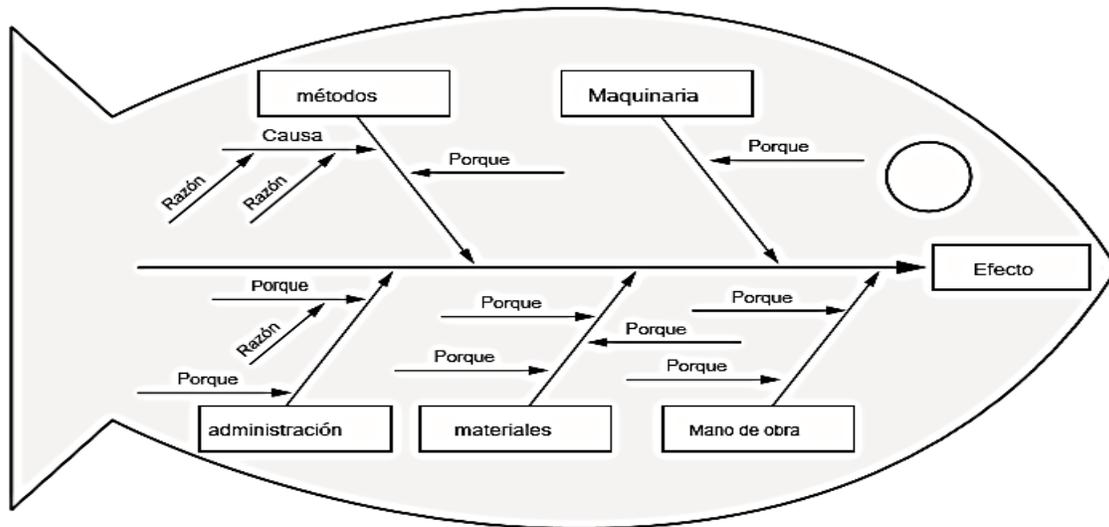


Figura 24. Ejemplo de un diagrama causa y efecto. Traducción de figura tomada de la fuente: *Rodriguez, J. (2012). Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.*

Tabla 8. Fortalezas y limitaciones de un diagrama Causa-Efecto. Nota. Información tomada de la fuente: *Dogget, A. (2005, October). Quality Management Journal. Root Cause Analysis: A Framework for Tool Selection. 12(4), 34-44. Recuperado de: http://asq.org/pub/qmj/past/vol12_issue4/qmjv12i4doggett.html*

Fortalezas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • <i>La descomposición causas a más detalle ayuda a organizar y relacionar los factores</i> • <i>Fácil de entender, ya que sigue la secuencia del proceso.</i> • <i>Todas las causas propuestas son enumeradas</i> • <i>Promueve la estructura al tiempo que permite un poco de creatividad, y funciona mejor cuando el problema está bien definido</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>La forma final depende de la persona o grupo construcción, y pequeñas causas de la variación puede ser pasadas por alto.</i> • <i>Causas similares pueden aparecer varias veces, mientras que las causas debido a factores interdependientes son difíciles de ilustrar</i> • <i>Puede ser difícil establecer una relación directa entre cualquier causa dada y el efecto final</i> • <i>No existe un mecanismo específico para la identificación de una causa raíz particular una vez completado el diagrama</i>

Proceso para utilizar la técnica de los 5 porqués.

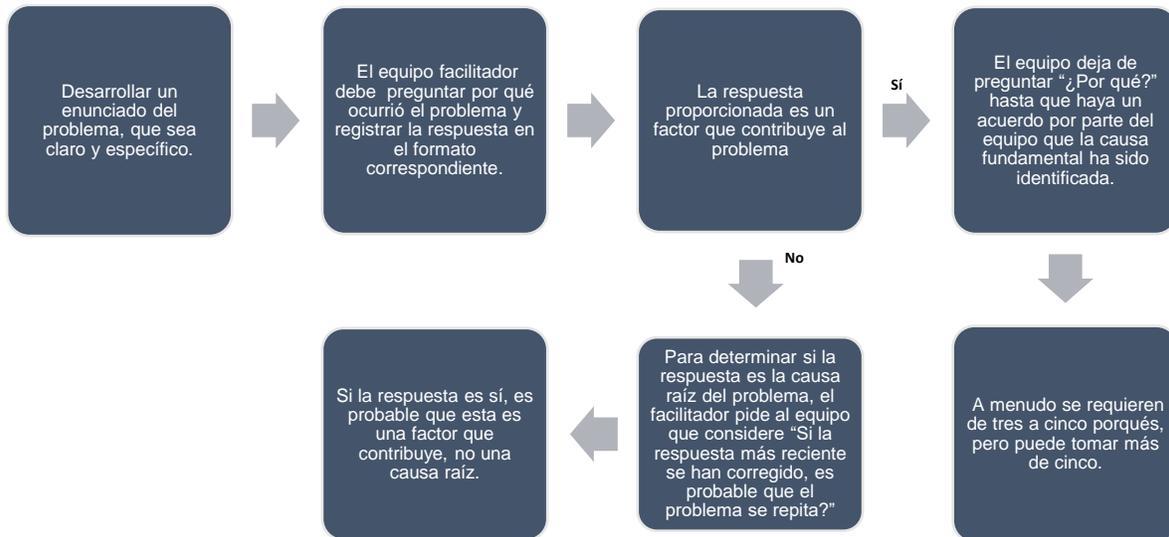


Figura 25. Proceso para realizar un análisis utilizando el método 5 porqués. Creación propia a partir de la información tomada de la fuente: Five Whys Tool for Root Cause Analysis. QAPI. Archivo disponible en línea: <https://www.cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/QAPI/downloads/FiveWhys.pdf>

Un punto crítico en este análisis es saber cuándo dejar de preguntar ¿Por qué? Algunos practicantes experimentados dicen que consideran haber llegado a la verdadera causa raíz cuando la respuesta a su pregunta porque es un proceso, una política o una persona. A menudo, estas respuestas pueden resultar ser las causas raíz reales.⁴²

Saber cuándo parar depende principalmente de tres preguntas⁴²:

1. ¿Cuán relevantes son las preguntas y respuestas a la X o Y originales que usted está investigando?
2. ¿Ha encontrado una causa raíz que ayude a controlar o evitar la situación?
3. ¿Son las preguntas y respuestas lo suficientemente significativas, teniendo en cuenta el alcance de su proyecto?

Planteamiento del problema	Descripción del evento o problema
¿Por qué? →	
Causa(s) raíz	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3. <p>Para validar las causas raíz, pregunte lo siguiente: Si elimino esta causa raíz, ¿se habría evitado este evento o problema?</p>

Figura 26. Formato general para realizar un análisis utilizando el método 5 porque's. Traducción de la figura tomada de la fuente: Five Whys Tool for Root Cause Analysis. QAPI. Archivo disponible en línea: <https://www.cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/QAPI/downloads/FiveWhys.pdf>

Tabla 9. Fortalezas y limitaciones del análisis 5 porque's.

Nota. Información tomada de la fuente: Rodríguez, J. (2012). *Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry*. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.

Fortalezas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Es una herramienta poderosa para encontrar la causa raíz de un problema. • Es una técnica sencilla, práctica y poderosa. • Elimina cualquier supuesto. • La participación de los expertos pertinentes que trabajan en un ambiente de equipo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede variar demasiado según la persona que lo realice. • Generalmente los Jefes de Calidad lo burocratizan tanto que se vuelve una herramienta engorrosa. • El equipo puede no tener la experiencia necesaria.

Fortalezas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • <i>El análisis es estructurado.</i> • <i>La consideración de todas las hipótesis posibles.</i> • <i>Es un método en donde la ilustración de los resultados es fácil de leer.</i> • <i>Ayuda a identificar las áreas donde se necesitan más datos.</i> • <i>Se puede utilizar para identificar los factores que contribuyen a la querían, así como efectos no deseados.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>No es un proceso completo en sí mismo y tiene que ser una parte de un análisis de las causas para producir recomendaciones.</i> • <i>Es una técnica de visualización para una lluvia de ideas en lugar de una técnica de análisis por separado.</i> • <i>Las interacciones entre las categorías no pueden ser considerados de manera adecuada.</i>

Proceso para realizar un Diagrama de Factor Causal.

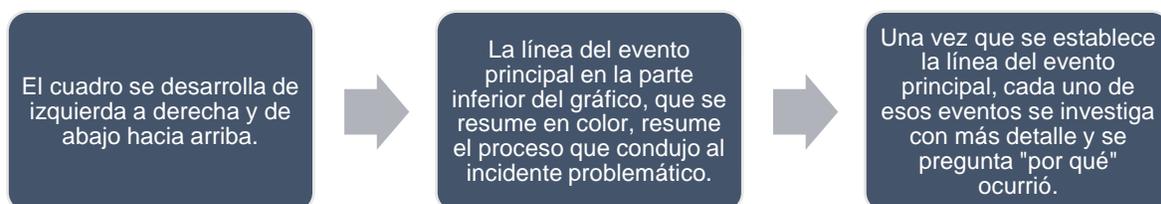


Figura 27. Proceso para realizar un diagrama de Factor Causal. Creación propia a partir de la información tomada de la fuente: Rooney, J and Hopen, D. (2005). The Journal for Quality & Participation. A seven-part series to improve your organization's problem-solving efforts. 28 (2), 15-21.

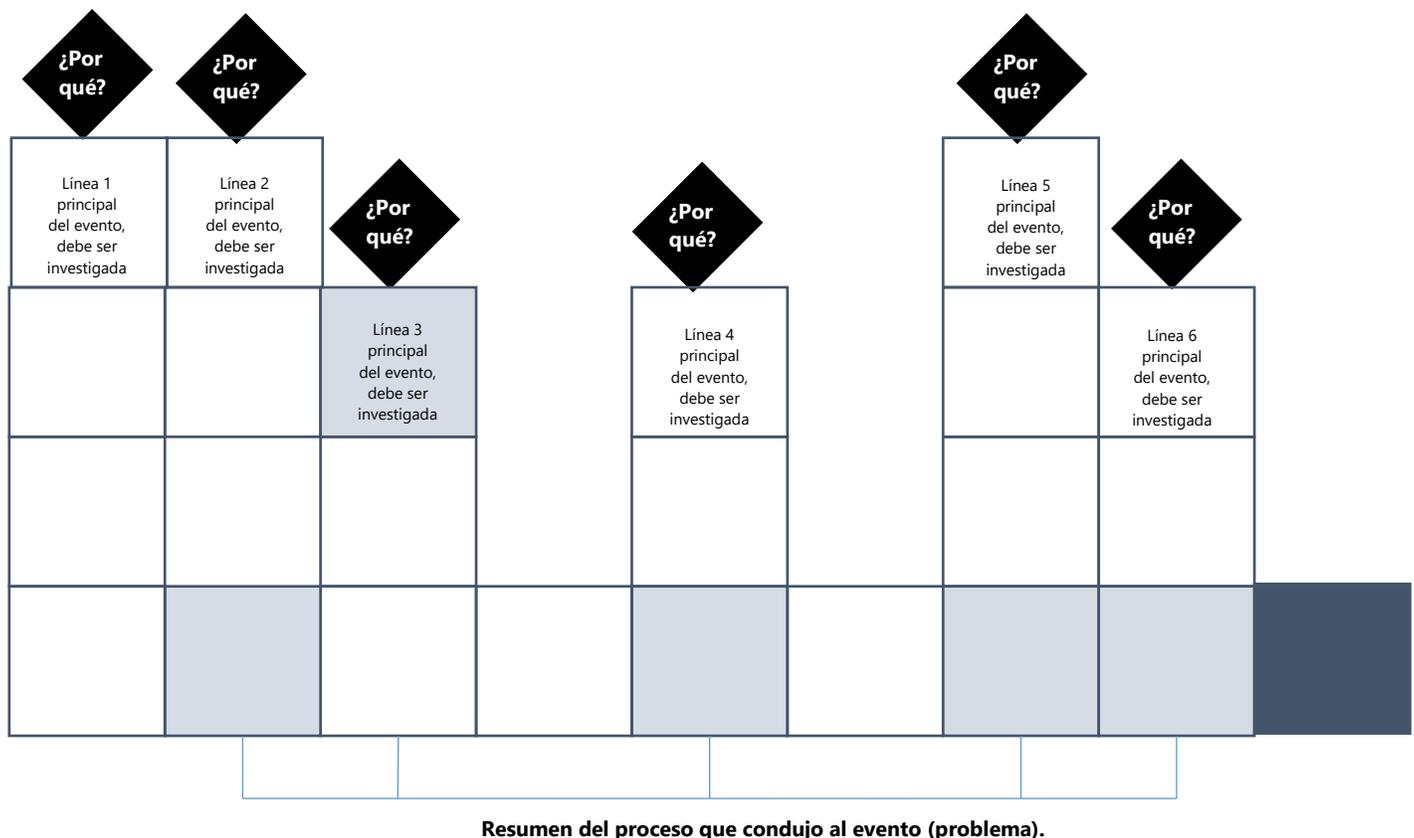


Figura 28. Formato general para realizar un diagrama de Factor Causal. Traducción de la figura tomada de la fuente: Rooney, J and Hopen, D. (2005). The Journal for Quality & Participation. A seven-part series to improve your organization's problem-solving efforts. 28 (2), 15-21.

Tabla 10. Fortalezas y limitaciones de los Diagramas de Factor Causal

Nota. Información tomada de la fuente: Rooney, J and Hopen, D. (2005). The Journal for Quality & Participation. A seven-part series to improve your organization's problem-solving efforts. 28 (2), 15-21.

Fortalezas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Esta técnica puede ser muy útil para evaluar problemas que involucran a muchas personas y / o una gran cantidad de acciones humanas. • Todos los datos recopilados durante el análisis (a partir de entrevistas, análisis de piezas, revisiones en papel, etc.) se 	<ul style="list-style-type: none"> • Al igual que otras herramientas requiere que el personal se encuentre capacitado para realizar el ACR utilizando esta herramienta. • En un inicio puede resultar complejo, por lo que el personal deberá estar capacitado para utilizar esta herramienta.

Fortalezas	Limitaciones
<p><i>combinan en un gráfico. Esto ayuda a identificar inconsistencias en los datos, información irrelevante y lagunas en la comprensión de la secuencia de eventos.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Las tablas de factores causales tienen beneficios similares a los de los árboles de falla. Además, estos cuadros proporcionan una ilustración útil para describir la secuencia de eventos a otros.</i> 	

Un Análisis de la Causa Raíz (ACR) debe ser empírico, es decir, basado en datos y hechos.² Aunque las herramientas descritas funcionarán para realizar el ACR, será necesario realizar experimentos, probar hipótesis o incluso mirar la pieza defectuosa que se está investigando. Se pueden generar ideas mirando el documento obtenido después de realizar el ACR mediante alguno de los métodos descritos, pero no se puede confirmar una causa raíz en un documento, y una nueva causa de falla no se incluiría. Mirar un documento puede ser uno de los primeros pasos cuando se busca la causa de una falla, pero no puede ser el único paso en un ACR empírico.³

Probables causas raíz

Durante la investigación de desviaciones de defectos de productos u otro tipo de problemas, debe aplicarse un análisis de la causa raíz. Este análisis puede determinarse con base a los principios de gestión de riesgos. En los casos en los que la causa(s) raíz no pueda determinarse, debe considerarse la causa o causas más probables, y abordar éstas. Deben identificarse y adoptarse acciones correctivas y/o preventivas adecuadas (CAPA) en respuesta a las investigaciones realizadas. La efectividad de estas acciones debe monitorearse y evaluarse, en línea con los principios de gestión de riesgos de la calidad.²⁵

Una causa raíz indica una debilidad del sistema de gestión y aborda algo sobre lo que la gestión tiene control. Esto permite que se desarrollen recomendaciones que aborden los problemas subyacentes. Identificar la causa raíz que está fuera del control de la gestión no ayuda a resolver el problema y, a menudo, puede conducir a una sensación de impotencia.¹⁰

Es muy frecuente que haya más de una causa para un incidente. Cuando los investigadores intentan encontrar la causa única del incidente o la causa principal del incidente, generalmente terminan perdiendo contribuyentes significativos. Existen múltiples medidas para prevenir o mitigar casi cualquier incidente que valga la pena investigar. Por lo tanto, deben ocurrir numerosas fallas de estas medidas para generar un incidente.¹⁰

Otro posible resultado de la investigación de la causa raíz, es no poder determinarla, por lo que no se puede desarrollar una acción correctiva. En esta situación, se debe generar un informe completo de investigación que demuestre el trabajo realizado para la resolución del problema. Cualquier revisor capacitado, debe tener el conocimiento para concluir que la incapacidad de encontrar la causa raíz no fue el resultado de una investigación deficiente. Sin embargo, se debe asegurar la búsqueda de posibles causas raíz, las cuales deben ser atacadas a través de acciones preventivas.³⁴

Tipos de causas

Los informes de investigación muchas veces concluyen que la causa principal fue algún tipo de error humano o procedimientos no seguidos (por algún ser humano) e inmediatamente recurrimos a soluciones tales como capacitar nuevamente al personal. La mayoría de las veces, estas soluciones son ineficaces porque no detectaron los elementos centrales del sistema CAPA: causas principales.³⁴

Los problemas se resuelven de manera más efectiva mediante la identificación y eliminación de las causas raíz, en lugar de abordar los síntomas inmediatos. Al dirigir las acciones correctivas en las causas raíz, se espera que la probabilidad de

recurrencia del problema se minimice. El análisis de causa raíz es uno de los enfoques más ampliamente utilizados para la resolución de problemas y se considera un proceso iterativo, que forma parte del arsenal de mejora continua.³⁴

El síntoma se puede definir como la manifestación obvia o detectable de un factor causal, la condición (error humano, falla del equipo o falla del material) que causó directamente el problema, permitió que ocurriera o permitió que las consecuencias empeoraran. Por otro lado, las causas principales son las razones básicas por las cuales los factores causales ocurren o persisten.³⁴

Frecuentemente los problemas son consecuencias de una combinación de causas o, peor aún, de la interacción de estas causas. Por esta razón, se recomienda encarecidamente un enfoque sistemático para el análisis de la causa raíz y la resolución de problemas. El método y las herramientas que se utilizarán deben ser parte de los procedimientos de investigación. Hacerlos mandatorios garantizará que las investigaciones estén lo suficientemente estandarizadas y que se mejore el sistema CAPA. Finalmente, pero no menos importante, se debe recordar que la mayoría de las veces las causas raíz están directamente relacionadas con alguna debilidad del sistema de gestión de calidad.³⁴

La principal herramienta utilizada para profundizar en este proceso de resolución de problemas es una serie de preguntas. Preguntar qué, dónde, cuándo y cómo ayudará a identificar los factores causales que contribuyen al problema (Ver figura 29).³⁴

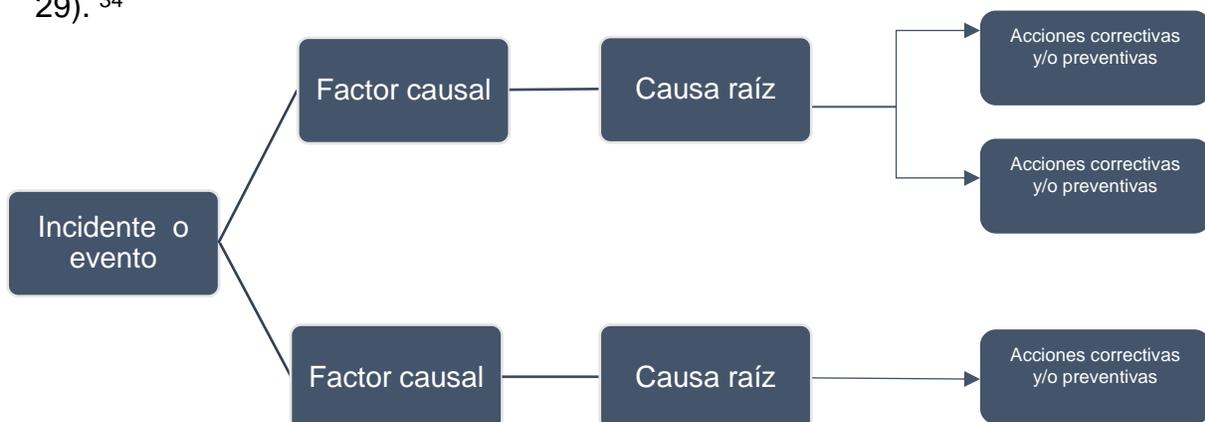


Figura 29. Elementos de la causa raíz. Traducción de la figura tomada de la fuente: Rodríguez, J. (2011). CAPA for the FDA-Regulated Industry. Second Edition. Ed. ASQ Quality Press-Milwaukee, Wisconsin (pp. 47)

Numerosos estudios sobre la resolución exitosa de problemas han demostrado que la identificación de causas raíz verdaderas y la posterior implementación de soluciones que eliminan permanentemente esas causas raíz es el factor individual más importante para generar un cambio duradero y mejores resultados.³⁶

Tabla 11. *Síntomas, factores causales, y causas raíz*

Nota. Traducción de la tabla tomada de la fuente: Rodríguez, J. (2011). CAPA for the FDA-Regulated Industry. Second Edition. Ed. ASQ Quality Press-Milwaukee, Wisconsin (pp. 50)

Síntomas	Factores causales	Causa raíz
Equipo roto	Mantenimiento inadecuado o sin mantenimiento	Procedimiento inespecífico para el mantenimiento, o no se incluye.
Producto no homogéneo	El operador no siguió el procedimiento de mezclado	El procedimiento es ambiguo o no es lo suficientemente detallado al describir la actividad de mezclado
Errores en los cálculos matemáticos (redondeo)	Error humano	Los operadores no se encuentran capacitados adecuadamente (para realizar adecuadamente el redondeo de los números)
Etiqueta incorrecta del producto	Los operadores no detectan que la fecha de caducidad es impresa incorrectamente en la etiqueta	Excesiva carga de trabajo y una actividad de inspección totalmente manual
Ingreso de información incorrecta en alguno de los documentos que integran el expediente de fabricación	El operador no siguió el procedimiento	El operador no se encuentra adecuadamente capacitado
Grageas rotas	Durante el proceso de compresión, los operadores no detectan que las grageas están rotas	La fuerza del equipo compresor se encuentra fuera de especificaciones

Preguntar por qué, nos ayudará a identificar las causas de raíz de los factores causales. En la mayoría de las ocasiones, hay más de un factor detrás de nuestros problemas y debemos buscarlos a todos si queremos evitar la recurrencia de la situación.³⁴

Nuestra estrategia de resolución de problemas debe descubrir las causas raíz antes de que podamos determinar la solución al problema. Se deben utilizar hechos y datos para limitar la búsqueda de las causas más probables. Si el problema no está claramente definido, completamente y en detalle, el problema no puede ser resuelto.³⁴

En conclusión, las causas raíz son aquellas que originan un evento, mientras que los factores causales son aquellos que contribuyeron a que se generará un evento (sin embargo, no fueron los originadores), ambos tipos de causas deben ser investigadas, para prevenir la recurrencia de eventos.

La recopilación y el análisis de datos llevan al equipo a identificar los factores causales y las causas raíz, en función de las conclusiones lógicas que surgen del proceso de investigación.³⁶

Solo cuando el equipo de investigación es capaz de determinar por qué ocurrió un problema, son capaces de diseñar medidas correctivas factibles que eviten su ocurrencia futura.³⁶

La figura 30 incluye diferentes tipos de causas raíz y factores causales, que pueden detectarse en la Industria Farmacéutica.

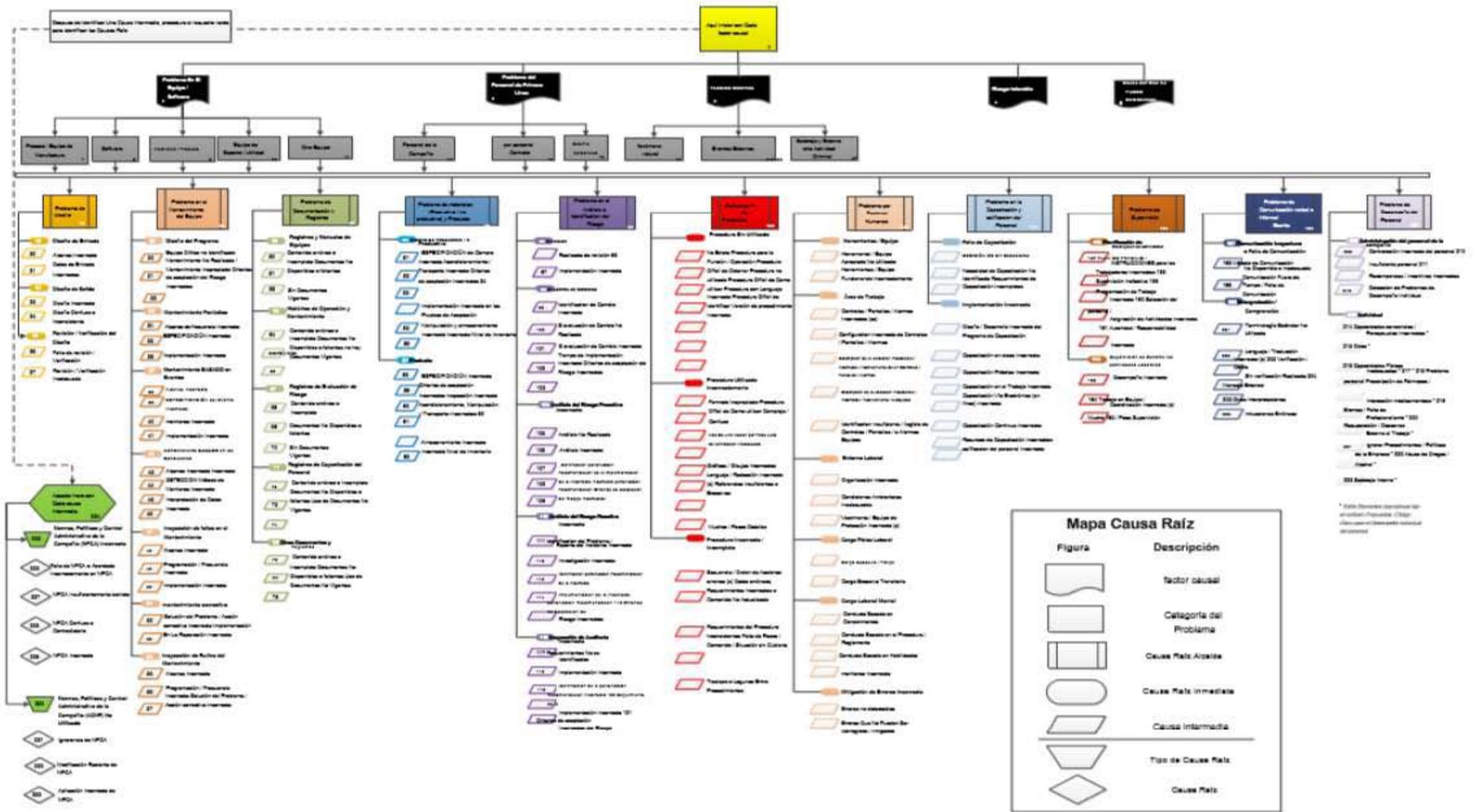


Figura 30. Estructura del mapa de la causa raíz. Traducción de la figura tomada de la fuente: Vanden, L., Lorenzo, D., Jackson, L., Hanson, W., Rooney, J and Walker, D. (2008). Root Cause Analysis Handbook. Third Edition. Ed. ABS Consulting (pp. 83).

El error humano como causa raíz.

Los errores humanos a menudo se asignan como la causa de las desviaciones. El problema es que, frecuentemente, no hay pruebas claras de que el error humano (en lugar del sistema, el diseño o error de proceso) ha ocurrido realmente, y por lo general hay una falta de comprensión de lo que constituye un error humano. Las investigaciones han demostrado que, si bien los errores humanos pueden estar involucrados, no es el único factor causal.¹⁵

Los errores humanos en la mayoría de las ocasiones pueden ser una consecuencia de la repetición de una actividad, por ejemplo el uso de un documento o equipo para la fabricación del medicamento X puede implicar completar un check list para la verificación de que el proceso se realiza bajo las especificaciones establecidas, si el empleado siempre llena el mismo formato en el mismo orden, existe una probabilidad que en determinado tiempo memorice el orden de la información en el formato y solo lo complete, sin la necesidad de leer el documento completo, si el documento se modifica el empleado puede cometer un error como consecuencia de no haber leído el documento completo. Como el ejemplo anterior hay muchos, la forma en la que se podría solucionar este problema, es mantener en constante cambio los formatos, para poder “cambiarles el chip” a los empleados, es decir hacerlos pensar y razonar al momento de que lean un formato involucrado en una actividad crítica, sin embargo, muchas organizaciones no se encuentran preparadas para implementar este tipo de cambios.

Cuando el error es humano no importa cuán bien lleguemos a comprender los antecedentes psicológicos del error o cuán sofisticadas son las prótesis cognitivas -dispositivos para ayudar con la memoria o la toma de decisiones- eventualmente brindamos a aquellos el precio inevitable y generalmente aceptable que los seres humanos tienen que pagar por su notable capacidad para hacer frente a las tareas de información muy difíciles de forma rápida y, en la mayoría de los casos, de manera efectiva. Pero el control de supervisión centralizado de tecnologías complejas, peligrosas, opacas, estrechamente acopladas y entendidas de forma incompleta puede, en ocasiones, transformar estas propiedades normalmente adaptativas en responsabilidades peligrosas.³¹

Si es imposible garantizar la eliminación de errores, debemos descubrir formas más efectivas de mitigar sus consecuencias. Muchos han sugerido que esta es realmente la única forma sensata de combatir el problema del error humano en las tecnologías de alto riesgo. Lo primero es considerar qué se sabe acerca de los medios por los cuales se pueden detectar y recuperar fallas y errores.³¹

Tanto la observación cotidiana como el sentido común han demostrado que, probablemente, solo hay tres formas en que los errores humanos pueden ser detectados. Directamente, se pueden descubrir por sí mismos a través de varios tipos de auto monitoreo. En segundo lugar, algo en el entorno deja muy en claro que hay un error. O, en tercer lugar, el error es descubierto por otra persona.³¹

Los procesos de detección de errores forman una parte integral de los mecanismos multinivel que dirigen y coordinan la acción humana. Aunque su operación precisa es poco comprendida, existen motivos para creer que su efectividad se relaciona inversamente con su posición en la jerarquía de control. Los procesos cognitivos relacionados con el establecimiento de objetivos y la selección de los medios para alcanzarlos son poco sensibles a las desviaciones potenciales o reales.³¹

Como se ha mencionado anteriormente, hay tres formas en que se puede detectar un error. Puede ser descubierto por uno una variedad de procesos de auto monitoreo. Estos, como se señaló, son más eficaces en los niveles de rendimiento fisiológicos y basados en habilidades. El error puede ser señalado por algún indicio ambiental, es decir, una función forzante que impide un mayor progreso. O puede ser descubierto por otra persona. La detección por parte de otros parece ser la única forma en que ciertos errores de diagnóstico salen a la luz en situaciones complejas y altamente estresantes.³¹

Aunque los errores basados en las habilidades se detectan más fácilmente que los errores basados en reglas o basados en el conocimiento, algunos estudios no sugieren que haya grandes diferencias en su relativa facilidad de descubrimiento. La evidencia que existe indica que aproximadamente tres de cada cuatro errores son detectados por sus autores. Sin embargo, la posibilidad de hacer una corrección

efectiva parece ser más alta en el nivel de rendimiento basado en habilidades y más bajo en el nivel basado en el conocimiento.³¹

Para evitar el exceso de depender de un error humano como la causa de las desviaciones. Un buen punto de partida es añadir una simple check list en los procedimientos de la desviación. Si se diseña correctamente, esto debe obligar a la persona que utiliza el procedimiento de revisar más a fondo en los controles actuales que están en su lugar antes de asignar el error humano como la causa del incidente.¹⁵

En la Tabla 12 se muestra un ejemplo de check list, las preguntas que se muestran en la Tabla 12 están diseñadas para ayudar a explorar los factores que, aparte de un error humano, puede haber causado o contribuido al incidente en cuestión.

Tabla 12. Lista de verificación sugerida para incorporar en la desviación y los procedimientos de investigación, cuando se sospecha de un error humano.

Nota: Traducción de la tabla tomada de la fuente: Human Error and Retraining an Interview With Kevin O'Donnell, Ph.D., Irish Medicines Board. GLOBAL REGULATORY VIEWPOINT. 2009 Volume 13 Number 4

Pregunta	Sí	No	N/A	Comentarios
<p>Si la causa del incidente puede ser proceso, procedimiento, equipo o entorno relacionado:</p> <p>¿Puede considerarse que el proceso de fabricación u otra actividad de trabajo es robusto, capaz y estable?</p> <p>¿Se han ejecutado y completado el proceso necesario y otros estudios de validación?</p> <p>¿Está el equipo necesario (incluyendo la instrumentación) para ejecutar correctamente la actividad de trabajo?</p> <p>¿Se han ejecutado y completado los estudios de calificación de equipos necesarios?</p> <p>¿Se procesa formalmente el proceso de fabricación o la actividad de trabajo en cuestión?</p> <p>¿Existen procedimientos escritos actualizados, orientación o políticas para la actividad de trabajo en el lugar y</p>				

proporcionan detalles suficientes para que este incidente no haya ocurrido?

¿Las instrucciones de trabajo están claramente escritas sin ambigüedad en lo que se requiere?

¿Es consistente la terminología clave en los procedimientos? (El uso consistente de términos a través de diferentes procedimientos ayuda a asegurar que el personal tome el mismo significado de términos clave).

¿Existen materiales documentados para ejecutar una tarea de trabajo disponible en el lugar en el que ocurre la actividad, donde sea relevante?

Si la respuesta es NO a cualquiera de las preguntas anteriores, la causa del incidente no puede ser error humano.

¿Podría el diseño del proceso de fabricación o la actividad de trabajo de interés haber contribuido o causado el incidente?

¿Podría el diseño de la interfaz operador / equipo o la interfaz operador / proceso haber sido un factor en el incidente?

¿Podría el diseño del entorno de trabajo en el que ocurrió el incidente haber contribuido o causado el incidente? Por ejemplo, ¿hay suficiente iluminación y espacio para realizar la actividad laboral?

¿Podría el diseño de la interfaz operador / equipo o la interfaz operador / proceso haber sido un factor en el incidente?

Si la respuesta es SÍ a cualquiera de las preguntas anteriores, la causa del incidente no puede ser un error humano.

Si la causa del incidente puede estar relacionada con la capacitación o comunicación:

¿El miembro del personal en cuestión recibió capacitación formal para ejecutar la actividad o proceso de trabajo requerido en el cual ocurrió el incidente?

¿Se evaluó la eficacia de esta capacitación y los resultados de esa evaluación fueron satisfactorios? (Nota: Se reconoce que no todas las actividades de formación deben estar

sujetas a esto, pero debe determinarse caso por caso y los principios de la gestión del riesgo de calidad pueden ayudar a decidir qué capacitación necesita una evaluación formal).

¿Los procedimientos de control de cambio garantizan que el personal pertinente esté siempre formalmente informado (y la capacitación es realizada cuando es necesario) cuando ocurre un cambio en un procedimiento, un conjunto de instrucciones o en un documento de política?

¿Se comunicaron al miembro del personal en cuestión todos los cambios pertinentes que se hicieron a la actividad de trabajo en la que ocurrió el incidente?

¿Hay un supervisor o gerente disponible cuando un miembro del personal está realizando la actividad laboral o proceso de interés para ayudar si hay preguntas acerca de cómo ejecutar exactamente la actividad o proceso correctamente? (Esto se refiere a la necesidad de una interacción persona a persona suficiente para los operadores.)

Si la respuesta es NO a cualquiera de las preguntas anteriores, la causa del incidente no puede ser un error humano.

Al ejecutar el trabajo en cuestión, ¿se requiere que el personal haga juicios absolutos que puedan considerarse más allá de sus capacidades o experiencia?

Si la respuesta es SÍ a la pregunta anterior, la causa del incidente no puede ser un error humano.

Si la causa del incidente puede estar relacionada con la falta de empoderamiento del personal en su propia área de trabajo:

¿El personal operativo tiene algún medio para medir o conocer su propio desempeño cuando se trabaja en un proceso o cuando se realiza un trabajo, ya sea durante el proceso y/o actividad de trabajo o inmediatamente después de haberlo completado? (Un ejemplo de esto sería cuando se proporcionan a los operadores criterios de aceptación documentados o ejemplos de trabajo aceptable versus inaceptable).

¿Existen controles en proceso u otros sistemas de monitoreo que permitan detectar y prevenir posibles problemas?

¿Los operadores tienen un medio para realizar un seguimiento de su trabajo a medida que avanza?

¿Tienen los operadores algún medio para revertir una acción no deseada, y tienen tiempo suficiente para la detección y corrección de errores?

¿Los operadores reciben habitualmente comentarios regulares sobre la calidad de su trabajo para que sepan cuándo están llevando a cabo la actividad laboral correctamente?

¿El personal operativo tiene un medio para ajustar su proceso de fabricación u otra actividad de trabajo para corregir cualquier problema potencial o no conformidad? (Nota: Es importante asegurarse de que cualquier ajuste que el personal pueda hacer se mantenga dentro del espacio de diseño / proceso validado).

Si la respuesta es NO a alguna de las preguntas anteriores, la causa del incidente no puede ser un error humano.

PROBLEMAS ASOCIADOS A UNA
INVESTIGACIÓN INEFICAZ DE LA CAUSA RAÍZ



Problemas asociados a una investigación ineficaz de la causa raíz.

A menudo las organizaciones no creen tener el tiempo necesario para realizar los análisis de la causa raíz, solo toman las medidas correctivas para que el problema sea menos visible e implementando una serie de soluciones esperan prevenir la recurrencia; sin embargo, en repetidas ocasiones el problema no es resuelto.²⁷

El Análisis de la Causa Raíz (ACR) pobre hace que sea poco probable que se identifiquen e implementen las soluciones adecuadas. Mientras que los sistemas de organización pueden llegar a generar muchos problemas, sólo los individuos pueden tomar la iniciativa de cambiar el sentido de los hechos, mediante la mejora de los factores humanos que intervienen en el análisis de causa raíz.²⁶

No todos los problemas tienen que tener la misma atención. Solo aquellos que tienen un mayor impacto potencial necesitan obtener el enfoque adecuado. Fracasos repetidos pueden interpretarse como una falta de diligencia debida al conocimiento inapropiado adquirido, para saber cómo diseñar efectivamente, producir y entregar productos y servicios fiables.²⁷

Además, la orientación dada por normas para la implementación de acciones (así como los procedimientos internos de la mayoría de las organizaciones) es principalmente para fines administrativos y por lo tanto no proporciona ninguna ayuda en cuanto al método para identificar la causa raíz, aunado a que la mayoría de las personas no son capacitadas adecuadamente para realizar el análisis de la causa raíz.²⁷

El ACR puede aplicar a casi en cualquier tipo de problema. Algunas personas aprenden con el tiempo debido a experiencias repetidas de resolución de problemas, pero esto lleva mucho tiempo y muchos errores son susceptibles de ser cometidos en el camino antes de que uno se vuelve muy competente.²⁷

La realidad es que incluso cuando se toman medidas correctivas o un proceso de mejora, el mismo problema se repite a menudo. Esta es una de las razones por las cuáles el proceso de ACR puede carecer de suficiente profundidad.²⁶

Algunos de los problemas que generan un ACR ineficiente se muestran a continuación.



<p>FALTA DE CONOCIMIENTO Y ORIENTACIÓN</p> <p>Para que alguien pueda llevar a cabo una investigación efectiva, el personal correspondiente debe saber lo que hay que encontrar, así como una secuencia apropiada a seguir para encontrarlo.</p> <p>A menudo, cuando nos enfrentamos a un problema, nos centramos sólo en el problema que se presenta y no en la causa subyacente.</p>	<p>PROPUESTA DE MEJORA:</p> <p>Asegurar que el personal correspondiente entienda la diferencia entre solo tratar de resolver un problema y la resolución de problemas de forma creativa y analítica.</p>
--	---

Figura 31. La falta de conocimiento y orientación, un problema asociado al ACR. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: Okes, D. (2008, October). The Journal for Quality and Participation. *The Human Side of Root Cause Analysis*. 20-22.



<p>La investigación del problema no siempre se asigna al área que supervisa el proceso que ha fallado, sino que a menudo es asignado al personal de cumplimiento de la calidad. Esto significa que el gestor de procesos no tiene participación directa en la investigación y tiene una solución impuesta a él o ella por alguien que no es responsable de la gestión del día a día del proceso.</p>	<p>PROPUESTA DE MEJORA:</p> <p>Asignar la responsabilidad de ACR al propietario del proceso. El área de cumplimiento de la calidad u otros expertos en el ACR pueden actuar como facilitadores y/o analistas.</p>
--	--

Figura 32. Asignación de responsabilidades, un problema asociado al ACR. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: Okes, D. (2008, October). The Journal for Quality and Participation. *The Human Side of Root Cause Analysis*. 20-22.

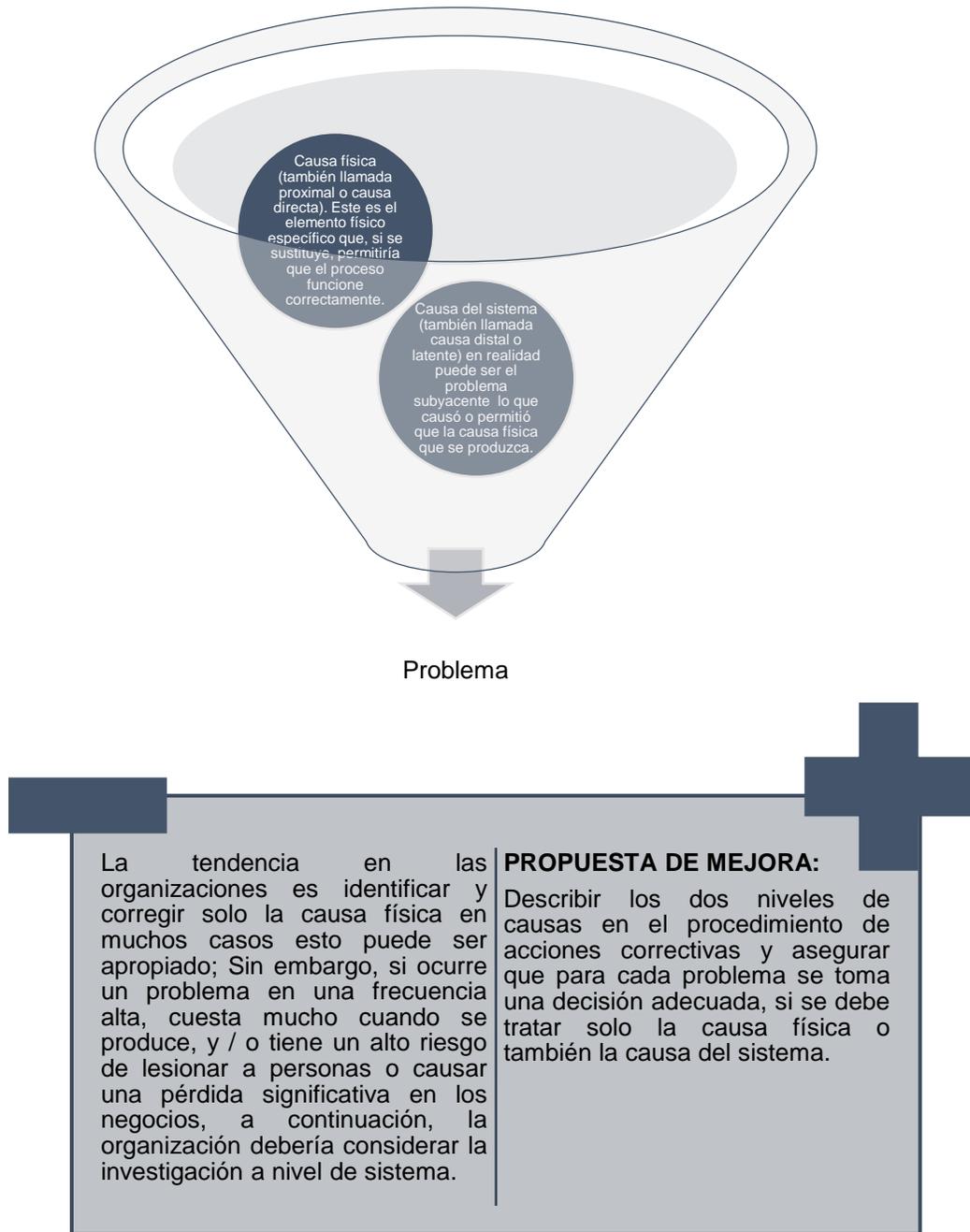


Figura 33. Identificación de las causas, un problema asociado al ACR. Existen dos niveles de causas determinantes del problema, se debe identificar el nivel en el que se tendrá que hacer énfasis según el problema. Creación propia a partir de la información tomada de la fuente: Okes, D. (2008, October). *The Journal for Quality and Participation. The Human Side of Root Cause Analysis.* 20-22.

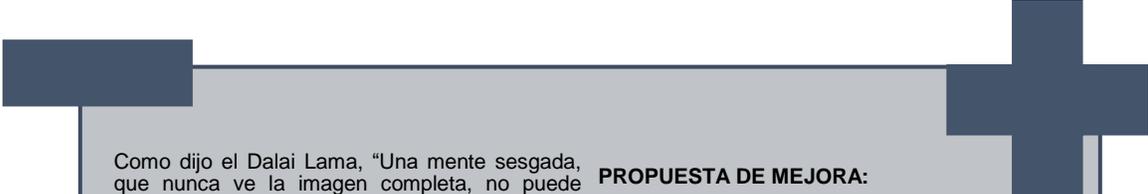


El ACR es una habilidad genérica (como es el pensamiento del proceso) que se puede aplicar a casi cualquier situación o problema, pero por lo general no se enseña en las escuelas. Los expertos en el ACR son a menudo las personas que han pasado muchos años solucionando una amplia gama de problemas. Muy pocas organizaciones proporcionan formación en el ACR, y los procedimientos de cada organización no suelen ser tan detallados, como para permitir una auto-capacitación al 100% del personal.

PROPUESTA DE MEJORA:

Proporcionar alguna orientación en el procedimiento de acciones correctivas sobre las medidas y herramientas para la búsqueda de una causa raíz. También, incluir el ACR como una competencia básica en el plan de estudios de la gestión de calidad de los procesos de la organización.

Figura 34. Capacitación del personal, un problema asociado al ACR. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: Okes, D. (2008, October). The Journal for Quality and Participation. *The Human Side of Root Cause Analysis*. 20-22.



Como dijo el Dalai Lama, "Una mente sesgada, que nunca ve la imagen completa, no puede captar la realidad." Los seres humanos exhiben varios sesgos cognitivos, que afectan a su aptitud para conducir al ACR de manera eficaz.

Ejemplos de sesgos:

-Si se produce un problema nuevo que en algún momento hace poco ya había ocurrido, a menudo asumimos que es probable que la misma causa está presente como ocurrió la última vez, y no llevamos a cabo una investigación completa. Para cualquier problema, sin embargo, por lo general hay múltiples causas, y con frecuencia no hay ninguna razón para pensar que se ha producido la misma causa.

-Cuando se produce un problema que pide recolección de datos (y más voluntad aunque los datos pueden tomar muchas formas), vamos detrás de los datos que son fáciles de conseguir, en lugar de lo que sería más exacto o concluyente.

PROPUESTA DE MEJORA:

Considerar el tiempo necesario para hacer una buena investigación, sobre todo si se trata de un problema repetitivo

Figura 35. Sesgos y pereza cognitiva, un problema asociado al ACR. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: Okes, D. (2008, October). The Journal for Quality and Participation. *The Human Side of Root Cause Analysis*. 20-22.

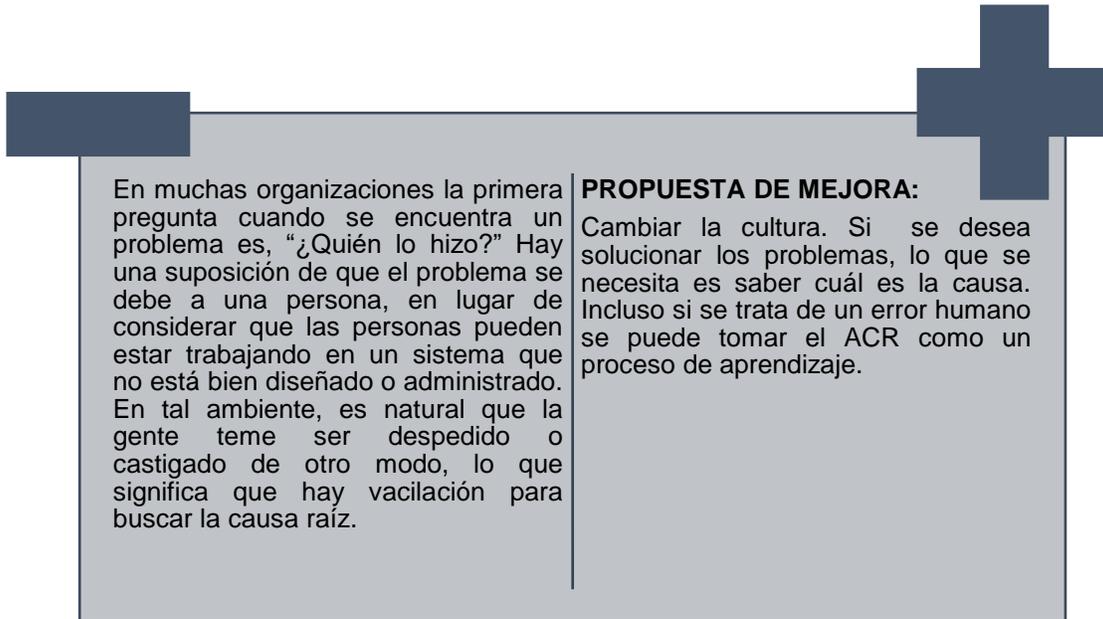


Figura 36. Falta de cultura, un problema asociado al ACR. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: Okes, D. (2008, October). The Journal for Quality and Participation. *The Human Side of Root Cause Analysis*. 20-22.

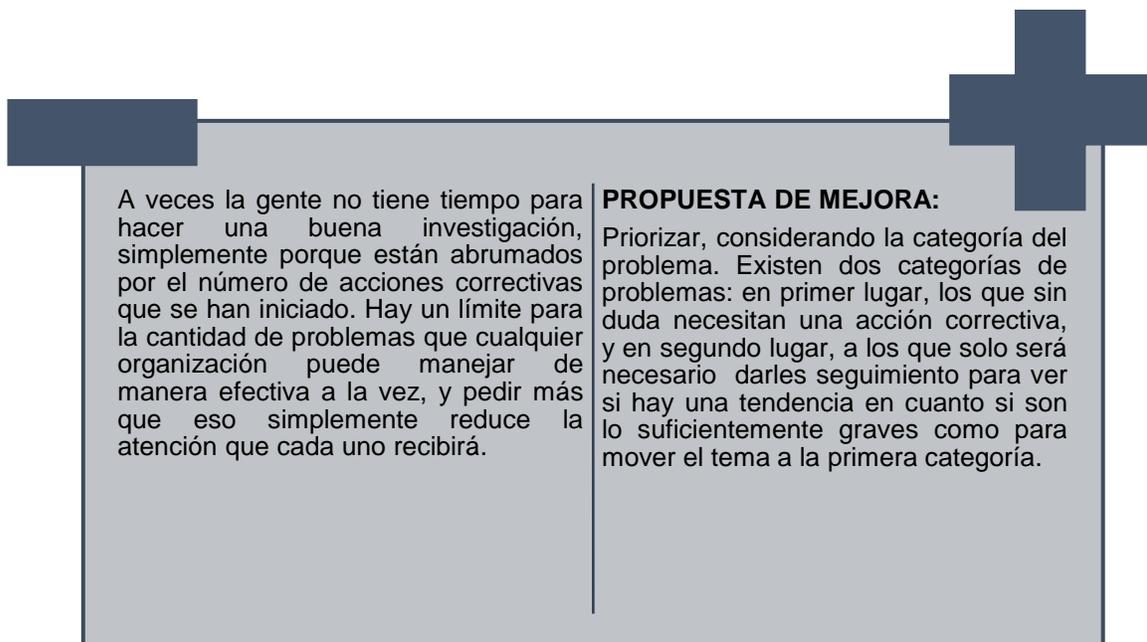


Figura 37. Falta de tiempo, un problema asociado al ACR. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: Okes, D. (2008, October). The Journal for Quality and Participation. *The Human Side of Root Cause Analysis*. 20-22.

La identificación de las causas más probables, iniciado por una revisión del proceso asociado, permitirá proporcionar un marco analítico y ayudar al investigador a evitar la visión de túnel.²⁶

El ACR es un proceso analítico y exige un pensamiento riguroso acerca de las relaciones causa-efecto interrelacionados dentro del sistema que ha fallado. Aunque las computadoras pueden apoyar el proceso (por ejemplo, a través de la documentación y el seguimiento de solicitudes de acciones correctivas, facilitando el desarrollo de diagramas de flujo de proceso, el análisis de los datos de proceso, etc.), ACR es principalmente un proceso cognitivo.²⁶

Las organizaciones pueden superar la falta de orientación en el ACR proporcionando un modelo que permita a las personas obtener suficientes detalles sobre las actividades mentales discretas requeridas.²⁷

El logro de la coherencia y niveles apropiados de amplitud entre los investigadores y los colaboradores es un desafío en toda organización. Las diferencias en la educación, la experiencia y habilidades de investigación contribuyen a la variabilidad en la calidad y la eficiencia del esfuerzo. Los investigadores deben tener la capacidad de pensar críticamente, comprender los aspectos técnicos, tener la capacidad de encontrar y recoger todos los datos pertinentes para la identificación de la causa raíz.²²

El ACR es una manera de reaccionar a los problemas que se producen; proporcionar una guía para diagnosticar y resolver problemas puede ayudar a mejorar el proceso de acciones correctivas en muchas organizaciones, suponiendo que existe la voluntad para enfrentarse a los problemas y el compromiso de tiempo y recursos para permitir que los esfuerzos tengan éxito.²⁷

Plan CAPA

Implementación del plan CAPA

Una de las etapas involucradas en el proceso de investigación es el plan CAPA, debe existir un sistema para la implementación de las CAPA's resultantes de la

investigación de **no conformidades o desviaciones**, además se debe dar seguimiento a las CAPA's implementadas para verificar su efectividad.¹⁶

Las CAPA's se encuentran entre los sistemas de calidad más importantes y, cuando se realizan adecuadamente, permiten a la empresa demostrar la debida diligencia y el compromiso con la Calidad.²⁸

Las acciones correctivas son una de las actividades más importantes de mejora. Identifica acciones necesarias para corregir las causas de problemas identificados. Busca eliminar permanentemente las causas de los problemas que pueden causar un impacto negativo en sistemas, procesos, y productos. La corrección consiste en encontrar las causas de algún problema específico y luego implementar las acciones necesarias para evitar una recurrencia. Las acciones preventivas están dirigidas a prevenir la ocurrencia de problemas potenciales. La corrección del problema es el tercer elemento básico del sistema de acción preventiva y preventiva. Estos esfuerzos atacan los síntomas en vez de las causas y algunas veces se mencionan como inmediatos, correctivos o de contención.³⁴

El propósito de un sistema CAPA es recoger y analizar la información, identificar e investigar los problemas del producto y la calidad, y tomar medidas correctivas y preventivas adecuadas y eficaces para prevenir su recurrencia.³⁸



Figura 38. Aplicación del plan CAPA a lo largo del ciclo de vida del producto. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (June 2008).

La metodología CAPA debe dar lugar a mejoras en productos y procesos, así como en la comprensión del proceso.¹⁶

Después de que ocurre una desviación o no conformidad, el establecimiento del plan CAPA es responsabilidad del investigador, del área afectada y del personal involucrado en la desviación. La asignación de responsabilidades y autoridades para el sistema CAPA variará entre las empresas, principalmente como resultado de la estructura organizativa.³⁸

El sistema CAPA es un mecanismo de control basado en el riesgo. Un sistema CAPA bien diseñado y aplicado efectivamente proporciona una fuente fiable de datos de calidad de manera oportuna.³⁵

Todas las decisiones con respecto al plan CAPA se deben filtrar a través del sistema de gestión de riesgos, sea cual sea el nivel de importancia y significación, ya que implica la consideración explícita de los riesgos y la aplicación de la gestión del riesgo para la toma de decisiones de manera efectiva³⁵, por esta razón es importante considerar el análisis de riesgos al momento de establecer un plan CAPA, más adelante se describirá a detalle la importancia de contar un sistema de gestión de riesgos bien establecido.

El investigador debe identificar y documentar las correcciones necesarias y / o acciones correctivas o preventivas. Estas acciones deben ser revisadas para asegurar que se identifiquen todas las acciones necesarias. Los resultados posibles pueden ser los siguientes y deben ser documentados¹²:

- Ninguna otra acción es necesaria (siempre que no exista ningún problema de seguridad y se cumplan los requisitos reglamentarios)
- Es necesario el monitoreo continuo
- La aceptación bajo concesión y la continuación de la vigilancia

Todos los participantes en este sistema de calidad deben tener en cuenta que siempre hay dos objetivos principales. En primer lugar, es necesario asegurarse de que todos los productos afectados por la desviación se consideren seguros y eficaces al momento de su liberación y distribución. El segundo objetivo clave debe ser la prevención de la recurrencia de la desviación. Esto puede requerir esfuerzos

e inversiones de diversos grados que pueden retrasar la finalización de una solución permanente. En estos casos, algún tipo de controles provisionales deben implementarse para minimizar la posibilidad de una recurrencia.²²

El mantenimiento de una lista priorizada de acciones correctivas y preventivas que incluyen controles provisionales puede supervisar este esfuerzo de remediación efectiva. Esta lista de acciones debería incluir líneas de tiempo razonablemente detalladas y el personal responsable, además debe ser revisado por la administración a intervalos regulares.²²

Las acciones correctivas deben ser aprobadas por el área de calidad antes de ser implementadas, y su eficacia se debe verificar de manera documentada. Las acciones correctivas pueden ser transferidas a un sistema CAPA independiente para evitar demoras innecesarias para el cierre la desviación. Este sistema CAPA debe incluir el seguimiento de todas las acciones requeridas por una pre-aprobación del plan CAPA y la revisión de su efectividad.⁴⁴

No todas las acciones correctivas se han asociado acciones preventivas. Las acciones correctivas son "reactivos" en la naturaleza y se activan en respuesta a las desviaciones detectadas y podrían generar de esta forma acciones preventivas. Estas acciones preventivas actuarán en procesos similares, líneas de fabricación o diferentes sitios, donde no ha habido todavía una desviación.⁴⁴

El investigador puede encontrarse con situaciones que en realidad no han causado una no conformidad, pero pueden hacerlo en el futuro. Por esta razón es importante identificar y dar seguimiento a las acciones preventivas.⁴⁴

Como resultado de las no conformidades identificadas y acciones correctivas efectivas, un individuo puede decidir aplicar una acción similar para prevenir la aparición de una condición no conforme.³⁸

La gerencia del departamento no solo debe identificar y aprobar un plan CAPA, sino que también debe generar la documentación correspondiente. Una vez aceptado el plan, el iniciador debe verificar la aplicación y eficacia.³⁸

Un sistema CAPA efectivo debe ser un sistema de circuito cerrado. Este término se refiere a al menos dos elementos del sistema CAPA. En primer lugar, significa que hay suficientes controles en la plataforma, la gestión superior del proceso CAPA se ejecuta a través de todos los pasos requeridos hasta su finalización, y que la gerencia y los responsables de la calidad tienen visibilidad y aportes al proceso. Además, la alta gerencia debe revisar los resultados del sistema CAPA. Muy a menudo las empresas se enfocan en completar las tareas individuales de una acción correctiva particular, pero pierden la noción del propósito original del sistema CAPA.³⁴

En segundo lugar, un buen sistema de CAPA cierra el ciclo de muchos de los problemas documentados al proporcionar directamente la entrada de elementos básicos del Sistema de Gestión de la Calidad, como el control del diseño. Por ejemplo, los procedimientos de productos no conformes se dirigen a garantizar que el producto no conforme se identifique y corrija antes de la distribución o se impida su distribución.³⁴

Un procedimiento documentado para CAPA debe definir los requisitos para los siguientes elementos³⁴:

- Recopile y analice datos de calidad para identificar causas existentes y potenciales de productos no conformes u otros problemas de calidad.
- Investigar las causas de causas existentes y potenciales de productos no conformidades.
- Identificar acciones correctivas y preventivas.
- Verificar o validar las acciones correctivas y preventivas antes de su implementación.
- Implementar acciones correctivas y preventivas.
- Evaluar la efectividad de acciones correctivas y preventivas.
- Asegurar que la información relacionada a problemas de calidad o no productos no conformes se difunde a los responsables directos de garantizar la calidad de dicho producto o la prevención de dichos problemas.

- Presentar información relevante sobre problemas de calidad identificados, así como acciones correctivas y preventivas, para la revisión por la administración.

La mejora de un proceso de acción correctiva o acción preventiva está diseñada para eliminar o mitigar una no conformidad o no conformidad potencial.¹²

El objetivo de cualquier actividad de mejora continua es eliminar o controlar la causa (s) actuales y potenciales.³

La mejora continua es un principio básico de un sistema de calidad eficaz. La implementación de un proceso y sistema de seguimiento que identifica los eventos repetitivos de tendencias (por ejemplo, un error del operador, la falla del equipo o errores en los documentos), rastrea su frecuencia y las tendencias de la incidencia de las acciones correctivas o preventivas, permitirá a la administración evaluar la eficacia y calidad del sistema.²²

Las actividades de mejora dependen de la no conformidad o no conformidad potencial. La mejora y las actividades descritas en la Figura 39 deben ser documentadas.

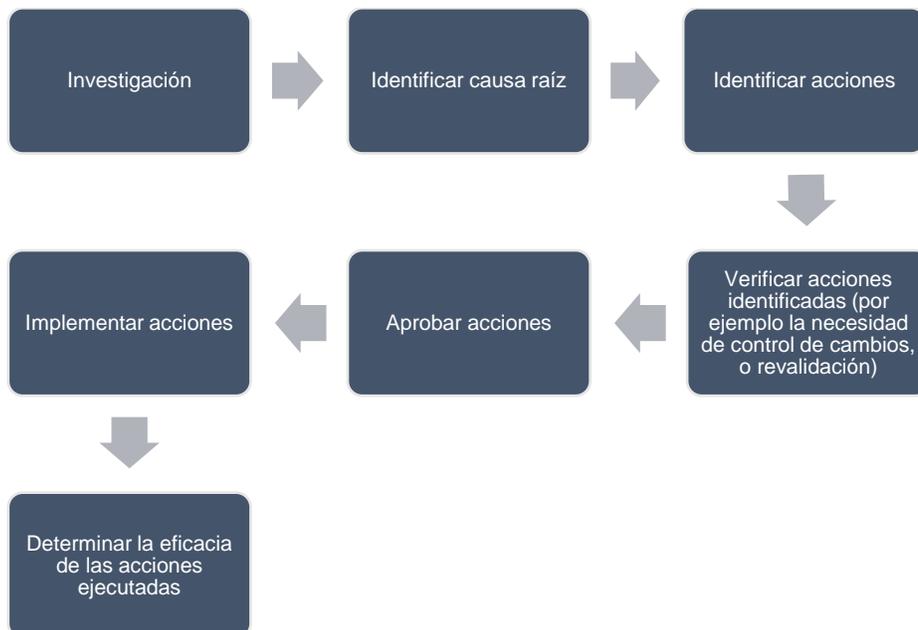


Figura 39. Diagrama de mejora de un proceso de acción correctiva o acción preventiva. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: Global Harmonization Task Force. *Quality management system –Medical Devices – Guidance on corrective action and preventive action and related QMS processes.* Global Harmonization Task Force. November, 2010.

Si el investigador considera que las acciones no son eficaces, deberá volver a iniciar el programa de mejora descrito en la figura 39.¹¹

Cada una de las etapas se describe a continuación:

Identificar acciones.

Cuando se ha determinado la causa (s), se deben identificar y documentar las correcciones necesarias y / o acciones correctivas o preventivas. Estas acciones deben ser revisadas para asegurar que se identifiquen todas las acciones necesarias.¹²

Verificar acciones identificadas.

El alcance de cualquier sistema CAPA debe incluir la verificación o validación de las acciones correctivas y preventivas. Elementos adicionales incluyen la comunicación de las actividades de acciones correctivas y preventivas a los responsables, proporcionando información relevante para la revisión por la dirección y la documentación de esas actividades.³⁸

Antes de la puesta en práctica de la acción (s), un fabricante debe verificar la acción (s) identificada (s) y aprobar su aplicación. Las actividades de verificación permiten asegurar que todos los elementos de la acción propuesta (documentación, formación, etc.) satisfarán los requisitos de la acción propuesta. Estas actividades deben ser pre-formadas por personas que tienen conocimiento en el diseño o el uso del producto o proceso que es objeto de una acción correctiva o preventiva. Las actividades de validación generan datos e información que confirman la posibilidad de efectividad de la acción correctiva para eliminar la no conformidad.¹²

La verificación de las acciones debería realizarse sobre acciones definidas para eventos que se han detectado en el pasado solo si el sistema evaluado (proceso/documento/producto/equipo/programa) no ha cambiado o se ha modificado, de otra forma la efectividad debería de cancelarse, ya que el sistema habrá cambiado.

La verificación de las acciones propuestas, debería de realizarse por todo el equipo de investigación incluyendo al experto en el área, de esta forma se garantizaría la

efectividad de las acciones. La evidencia de dicha verificación podrá quedar registrada en un check list, por ejemplo, el cuál debería de incluirse como parte del expediente de investigación.

Determinar la eficacia de las acciones ejecutadas.

Una vez que se ha establecido el plan CAPA y se han determinado los detalles con respecto al plan de acción, así como las áreas responsables y la fecha de vencimiento para su implementación, le corresponde a la unidad de calidad desarrollar la verificación de la efectividad del plan CAPA para garantizar que este tenga éxito.²⁸

Un problema que se presenta a menudo durante la implementación del plan CAPA es la dificultad de realizar una evaluación cuantitativa de la efectividad de las acciones correctivas/preventivas efectuadas, así como de su comunicación al resto de la organización.³

El investigador debe recoger datos durante un período de tiempo relacionado con la eficacia de la acción. La administración debe garantizar su participación en la revisión y evaluación de problemas. Las siguientes preguntas deben considerarse en los momentos apropiados durante todo el proceso y ser revisados en la revisión final: ¿Se ha identificado el problema? ¿Se ha identificado la magnitud del problema? ¿Se ha definido la acción (s) de mejora, planeado, documentado, y verificado?.¹²

La necesidad de controles periódicos de desempeño, efectividad y la documentación deben establecerse como parte del proceso CAPA.²⁸

Ante la implementación de un plan CAPA resulta necesario verificar su efectividad lo cual permitirá cerrar el ciclo entre identificar un problema y completar las acciones para resolverlo. ^{28, 39} Determinar el mejor enfoque de verificación y decidir cuándo llevar a cabo la verificación para la amplia gama de problemas que podrían ocurrir a menudo puede resultar evasivo. En muchos casos, estos problemas son fáciles de solucionar, pero algunos requieren más tiempo.²⁸ Es importante considerar que para establecer una verificación efectiva es necesario definir el problema, identificar

la causa raíz verdadera y su relación con la desviación, y asegurarse que se trata de una CAPA.³⁹

A continuación, se mencionan algunas de las herramientas utilizadas por las empresas para verificar la efectividad.

Análisis de tendencias

Utilizado en los casos de error humano, formación, monitoreo de excursiones, desviaciones de limpieza, errores de prueba, etc.²⁸ Es la revisión retrospectiva de datos para verificar que se han alcanzado los resultados esperados.³⁹

Puede ayudar al auditor a determinar si la acción correctiva ha remediado el problema. El auditor puede revisar los datos en un plazo predeterminado y determinar si el problema o la desviación se han producido de nuevo después de la acción correctiva. En la mayoría de los casos, los datos mostrarán si se debe establecer una acción correctiva o si la corrección ha tenido éxito.²⁸ Un ejemplo de este método es la revisión de los datos del medio ambiente (MA) para el período que abarca los últimos 30 lotes para mostrar la tendencia a la baja en las excursiones MA debido a mejora en el proceso.³⁹

Controles periódicos/Supervisión

Este método consiste en revisar el proceso que fue remediado en tiempo real durante un tiempo definido; un ejemplo de este método es la observación para verificar que se implementan cambios en las prácticas operador-propietario.^{28, 39}

Auditorías de sorpresa

Las auditorías tienen por objeto garantizar que se está cumpliendo con lo establecido en un área determinada. Cuando se utilizan auditorías para verificar la efectividad de los controles, se puede hacer de tal manera que asegure que los operadores, el proceso o el equipo están siguiendo la acción correctiva prescrita que se encuentra documentada en la CAPA.²⁸

Muestreo

El muestreo es un método exitoso para verificar las acciones correctivas relacionados con el monitoreo ambiental o pruebas de laboratorio²⁸, es decir es utilizado para las observaciones de las variables o atributos, por plan de muestreo definido. Un ejemplo de muestreo de una muestra estadística tomada al azar de un lote XYZ123 para confirmar que un defecto ha sido retirado después de la implementación de un proceso de mejora.³⁹

Control sobre el terreno

Se utiliza para observaciones aleatorias de rendimiento o de revisiones de los registros, proporcionan una retroalimentación inmediata, pero limitado. Un ejemplo es una inspección al azar de los registros de lotes para asegurar que el paso de pH se realizó correctamente después de la formación sobre el nuevo procedimiento.³⁹

Revisión de cuentas

Se utiliza cuando la solución implica cambios a un sistema y la verificación se realiza para ver si los cambios están en su lugar de procedimiento y del comportamiento en uso. Un ejemplo es una auditoría de una lista de control de una nueva línea para verificar la aplicación efectiva de la lista de verificación.³⁹

Algunas desviaciones o problemas pueden requerir una simple actualización del procedimiento, re-capacitación o ajustes a una pieza de equipo, sin embargo, en la mayoría de los casos, las CAPA se abren para abordar asuntos más difíciles tales como cambiar la disposición de las instalaciones, cambiar las prácticas de vestimenta. En estos casos, es recomendable establecer varios controles de efectividad durante un período de tiempo. Tal vez la primera comprobación se puede hacer dentro de unas semanas, pero otro se extenderá en los próximos meses.²⁸

En general, los controles de eficacia del plan CAPA deben ser sólidos y solucionar el problema en cuestión. Son un método probado para rastrear, orientar y remediar algunas de las desviaciones más críticas que se producen durante la fabricación y las pruebas de laboratorio. Cuando se hace bien, los controles de efectividad demuestran el compromiso de su empresa con la Calidad y Cumplimiento.²⁸

Algunas de las situaciones de impiden la identificación de las acciones correctivas son²⁸:

El pesimismo o negativas expresiones tales como:

- ✓ Nunca va a funcionar
- ✓ Ya lo hemos intentado una vez
- ✓ Buena idea, pero impráctica
- ✓ Nadie más lo está haciendo de esa forma
- ✓ Siempre lo hemos hecho de esa forma
- ✓ No es mi trabajo (no me corresponde es de otra área)

Sistema de Administración de Cambios

Para evaluar, aprobar y poner en práctica correctamente los cambios definidos durante la implementación del plan CAPA, la industria farmacéutica debe tener un sistema eficaz para la administración de cambios. En general, hay una diferencia en la formalidad de los procesos de gestión del cambio antes de la presentación del registro inicial y después de la presentación, en que se necesitarán cambios en la presentación ante los reguladores bajo los requerimientos regionales.¹⁶

El sistema de administración de cambios asegura que la mejora continua se lleve a cabo de manera oportuna y eficaz. Se debe proporcionar un alto grado de seguridad de que no hay consecuencias no deseadas del cambio.¹⁶

Un sistema de administración de cambios debe incluir lo siguiente, según sea apropiado para la etapa del ciclo de vida¹⁶:

- La administración del riesgo de Calidad debe ser utilizada para evaluar los cambios propuestos. El nivel del esfuerzo y la formalidad de la evaluación deben ser acordes con el nivel de riesgo.
- Los cambios propuestos deben ser evaluados en relación con la autorización de comercialización, incluyendo el espacio de diseño, donde se estableció, y / o el producto actual y la comprensión del proceso. Desde el punto de vista

del sistema de calidad farmacéutica, todos los cambios deben ser evaluados por el sistema de administración de cambios de una empresa determinada.

- Los cambios propuestos deben ser evaluados por equipos de expertos que contribuyen con su experiencia y los conocimientos adecuados de las áreas pertinentes (por ejemplo, desarrollo de productos farmacéuticos, fabricación, calidad, asuntos regulatorios, y médicos) para asegurar que el cambio es técnicamente justificado.
- Después de la aplicación, una evaluación del cambio debe llevarse a cabo para confirmar que los objetivos de cambio se lograron y que no hubo un impacto perjudicial sobre la calidad del producto.



Figura 40. Aplicación del sistema de administración de cambio a lo largo del ciclo de vida del producto. Creación propia a partir de la Información tomada de la fuente: ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (June 2008).

Gestión de riesgos

Como se ha mencionado a lo largo del presente trabajo de investigación, la gestión de riesgos debe considerarse en cada una de las etapas referentes a la desviación, incluyendo la investigación e identificación de la causa raíz, y la implementación del plan CAPA.

La gestión de riesgos debe ser usada para decidir la profundidad y la magnitud de las no conformidades y de las investigaciones, y dicha priorización tiene que estar

basada en el riesgo y la criticidad (magnitud) de la cuestión. Las herramientas de gestión de riesgos también pueden proporcionar la base para identificar, evaluar y comunicar el impacto potencial en la calidad como consecuencia de una desviación, y para facilitar la comunicación de riesgo y determinar medidas apropiadas para hacer frente a defectos significativos de productos.³⁵

Durante la investigación de desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de problemas, debe aplicarse un análisis de la causa raíz. Este análisis puede determinarse en base a los principios de gestión de riesgos. En los casos en los que la causa(s) raíz no pueda determinarse, debe considerarse la causa o causas más probables, y abordar éstas. Deben identificarse y adoptarse acciones correctivas y/o preventivas adecuadas (CAPA) en respuesta a las investigaciones realizadas. La efectividad de estas acciones debe monitorearse y evaluarse, en línea con los principios de gestión de riesgos de la calidad.³⁵

Todas las decisiones con respecto al plan CAPA se deben filtrar a través del sistema de gestión de riesgos, sea cual sea el nivel de importancia y significación, ya que implica la consideración explícita de los riesgos y la aplicación de la gestión del riesgo para la toma de decisiones de manera efectiva.³⁵

La industria farmacéutica 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. Además, considerando que la importancia de los sistemas de calidad ha sido reconocida en la industria farmacéutica es evidente que la gestión de riesgos de calidad es un componente valioso de un sistema de calidad eficaz.¹⁶

Un enfoque de la administración de riesgos efectiva garantiza un producto con alta calidad proporcionando un medio para identificar y controlar los posibles problemas de calidad.⁹

La gestión de riesgos de calidad puede ser útil para identificar y priorizar las áreas de mejora continua; facilita la mejora continua del rendimiento del proceso y la calidad del producto durante todo el ciclo de vida del producto.¹⁶ La gestión de

riesgos eficaz puede facilitar la toma de mejores decisiones y más informadas, así como proporcionar a los reguladores mayores garantías de la capacidad de una empresa para hacer frente a los riesgos potenciales.¹⁷

La gestión de riesgos ayuda a los responsables de las decisiones a tomar decisiones informadas, priorizar acciones, y distinguir entre recursos alternativos de acción.³⁵

Un enfoque sistemático, oportuno y estructurado para la gestión del riesgo contribuye a la eficiencia y la obtención de resultados consistentes, comparables y fiables.³⁵

Algunos de los propósitos de la gestión de riesgos de calidad son mejorar la comprensión de los procesos a través de la identificación de riesgos en el proceso de fabricación, identificar los puntos críticos asociados a los peligros, determinar las medidas de reducción de riesgos en las etapas decisivas, y evaluar la eficacia de las acciones.⁴⁴

Con relación a los productos farmacéuticos, la protección del paciente mediante la gestión del riesgo para la calidad debe considerarse de importancia primordial ya que la fabricación y el uso de un producto farmacéutico, incluyendo sus componentes, necesariamente implican un cierto grado de riesgo. Es importante entender que la calidad del producto debe mantenerse durante todo su ciclo de vida de tal manera que los atributos que son importantes para la calidad del producto farmacéutico sigan siendo consistentes con los establecidos en los estudios clínicos. Un enfoque eficaz de administración de riesgos de calidad puede garantizar aún más la alta calidad del producto farmacéutico, proporcionando un medio para identificar y controlar los posibles problemas de calidad durante el desarrollo y la fabricación. Además, el uso de la administración de riesgos puede mejorar la toma de decisiones haciéndolas mejores y más informadas si surge un problema de calidad.¹⁸

En la siguiente figura se presenta el modelo para la gestión de riesgos, según lo descrito en la ICH Q9.

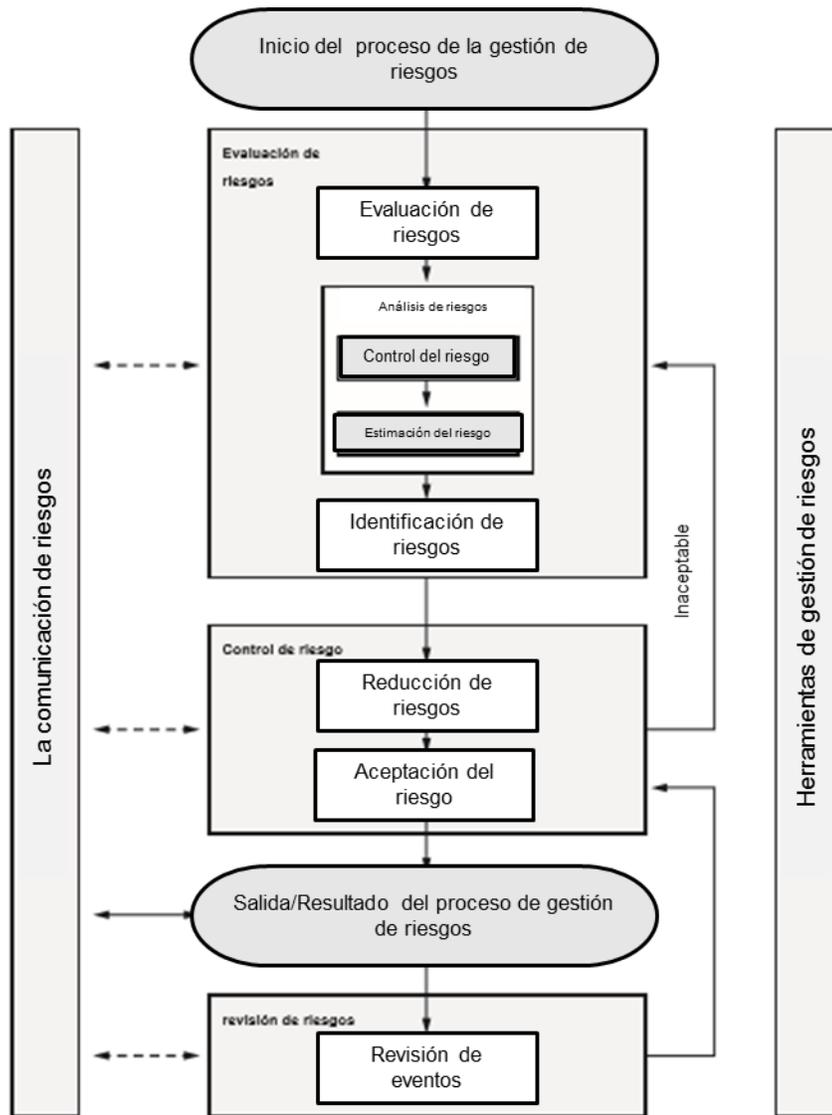


Figura 41. Representación del modelo de la gestión de riesgos de la calidad, según la ICH Q9. Traducción de la figura tomada de la fuente: *Rodríguez, J. (2012). Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.*

Evaluación de riesgos.

La evaluación de riesgos consiste en la identificación de los peligros, el análisis y la evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos riesgos. Estas evaluaciones comienzan con una descripción del problema o riesgo. Cuando el riesgo de que se trate está bien definido, utilizando una herramienta de gestión de riesgos adecuada los tipos de información necesarios para abordar la cuestión del riesgo serán más fácilmente identificables. ^{17, 35}

Es importante involucrar a las partes apropiadas en la evaluación del riesgo. Tales partes incluyen a los clientes, personal de fabricación, y otras partes interesadas. La aplicación de la administración del riesgo incluye la evaluación de los riesgos, la selección y la implementación de controles de gestión de riesgos proporcionales al nivel de riesgo, y la evaluación de los resultados de los esfuerzos de gestión de riesgos.¹⁴

La evaluación de riesgos incluye las siguientes actividades secuenciales:

La identificación de los peligros.

Es el uso sistemático de la información para identificar los riesgos referentes a la cuestión del riesgo o la descripción del problema. La información puede incluir datos históricos, análisis teórico, opiniones informadas y descripción de las posibles consecuencias. Se dirige a la pregunta "¿Qué podría salir mal?".^{44, 35}

El objetivo de este paso es generar una lista completa de los riesgos sobre la base de los eventos que podrían crear, mejorar, prevenir, degradar, acelerar o retrasar el logro de los objetivos. Una amplia identificación es fundamental, porque el riesgo no identificado en ésta etapa no se incluirá en el análisis adicional. Una vez que se detecte un riesgo, la organización debe identificar los controles existentes, tales como características de diseño, las personas, los procesos y sistemas.³⁵

La información relevante y actualizada es importante en la identificación de riesgos. El personal con conocimientos y formación adecuada deberían participar en la identificación de riesgos.³⁵

Entre los métodos para la identificación de riesgos se pueden incluir³⁵:

- ✓ Métodos basados en la evidencia:
 - Listas de control
 - Revisión de los datos históricos
- ✓ Método sistemático
 - Un equipo de expertos sigue un proceso sistemático para identificar los riesgos por medio de un conjunto estructurado de indicaciones o preguntas
- ✓ Método de razonamiento inductivo

- peligros y operabilidad (HAZOP), que se describe en la tabla 2.

Adicionalmente se pueden utilizar métodos de apoyo como la lluvia de ideas para mejorar la precisión y la integridad en la identificación de riesgos.³⁵

Antes de su análisis los riesgos pueden ser examinados con el fin de identificar los riesgos más significativos, o para excluir los riesgos menos importantes o de menor importancia de un análisis más detallado. El propósito es asegurar que los recursos se centren en los riesgos más importantes. Se debe tener cuidado cuando no se consideran los riesgos bajos ya que, si ocurren con frecuencia, pueden tener un efecto significativo acumulativo.³⁵

Análisis de riesgo.

Estima el riesgo asociado con el peligro(s) identificado(s). "Es el proceso cualitativo o cuantitativo de la vinculación de la probabilidad de ocurrencia y severidad de los daños; en algunas herramientas de gestión de riesgos, la capacidad de detectar el daño (es decir, la detectabilidad) también influye en la estimación del riesgo ".^{44, 35}

El análisis de riesgos implica el desarrollo de una comprensión del riesgo y proporciona una entrada a la evaluación del riesgo y de las decisiones sobre si los riesgos necesitan ser tratados, y sobre las estrategias y los métodos de tratamiento del riesgo más adecuados. El análisis de riesgos también puede proporcionar elementos para la toma de decisiones.³⁵

El análisis de riesgos implica la consideración de las causas y las fuentes de riesgo, sus consecuencias y la probabilidad de que se pueden producir esas consecuencias. Los factores que afectan a la probabilidad y consecuencias deben ser identificados. Se analiza el riesgo mediante la determinación de las consecuencias y la probabilidad, y otros atributos del riesgo. Un evento puede tener múltiples consecuencias y puede afectar a múltiples objetivos. Los controles existentes o barreras y su eficacia y la eficiencia también deben ser incluidos en este análisis.³⁵

El análisis de riesgos puede llevarse a cabo con diferentes grados de detalle, en función del riesgo, el propósito del análisis y la información, los datos y los recursos disponibles.³⁵

Evaluación de riesgo.

"Compara el riesgo identificado y analizado frente a los criterios de riesgo asumidos y el nivel de evidencia para las tres preguntas fundamentales".^{44, 35}

El propósito de la evaluación de riesgos es ayudar en la toma de decisiones, con base en los resultados de análisis de riesgos, de esta forma será más fácil identificar cuales riesgos necesitan tratamiento y la prioridad para la aplicación del tratamiento. La evaluación de riesgos también puede conducir a una decisión de no tratar el riesgo.³⁵

Las herramientas utilizadas en la evaluación del riesgo incluyen el diagrama de espina de pescado, FMEA, y el análisis de Pareto, entre otras herramientas. Un diagrama de espina de pescado se utiliza para identificar todas las variables posibles, tales como materias primas, parámetros de compresión, y factores ambientales, que pueden tener un impacto. Un FMEA se puede utilizar para clasificar las variables en función del riesgo (una combinación de la probabilidad, gravedad y detectabilidad) y para seleccionar los parámetros del proceso con mayor riesgo.³⁵

Control de riesgos.

El control de riesgos es un proceso de toma de decisiones para reducir el riesgo a un nivel aceptable.⁴⁴

La cantidad de esfuerzo utilizada para el control de riesgos debe ser proporcional a la importancia del riesgo. Los encargados de adoptar decisiones pueden utilizar diferentes procesos, incluso el análisis de costo-beneficio, para entender el nivel óptimo de control de riesgos. El control de riesgos podría centrarse en las siguientes preguntas⁶:

- ¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?
- ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?
- ¿Cuál es el equilibrio adecuado entre los beneficios, riesgos y recursos?
- ¿Se introducen nuevos riesgos como consecuencia de los riesgos identificados que se están controlando?

El control de riesgos Incluye⁴⁴:

La reducción de riesgos.

Es la mitigación o eliminación del riesgo cuando se supera un nivel especificado (no aceptable), en términos de severidad y probabilidad de daño. "Los procesos que mejoran la capacidad de detección de los peligros y riesgos de calidad también pueden ser utilizados como parte de una estrategia de control de riesgos. La aplicación de medidas de reducción del riesgo puede introducir nuevos riesgos en el sistema o aumentar la importancia de otros riesgos existentes. Por lo tanto, podría ser conveniente volver a plantear la evaluación de riesgos para identificar y evaluar cualquier cambio posible en riesgo después de la implementación de un proceso de reducción del riesgo". Cualquier aplicación de medidas de reducción del riesgo debe seguir el sistema de control de cambios establecido.⁴⁴

El fabricante debe establecer acciones (medidas de control de riesgos) destinadas a eliminar o reducir cada riesgo. El plan de tratamiento de riesgos debe identificar claramente el orden de prioridad en que se deben aplicar los tratamientos de riesgo individuales. La supervisión debe ser una parte integral del plan de tratamiento del riesgo para dar seguridad de que las medidas siguen siendo eficaces. Los tomadores de decisiones y otras partes interesadas deben ser conscientes de la naturaleza y extensión del riesgo residual después del tratamiento del riesgo. El riesgo residual debe ser documentado y sometido a seguimiento, revisión y, en su caso, al tratamiento adicional.³⁵

Aceptación del riesgo.

Es una decisión formal para aceptar el riesgo residual o puede ser una decisión pasiva en la que los riesgos residuales no se especifican.⁴⁴ Para algunos tipos de daños, incluso las mejores prácticas de gestión de riesgo de calidad no pueden

eliminar por completo el riesgo. En estas circunstancias, se podría acordar que una estrategia de gestión de riesgos de calidad adecuada se ha aplicado y que el riesgo de la calidad se reduce a un nivel especificado (aceptable). Este nivel aceptable dependerá de muchos parámetros y cada caso deberá ser analizado por separado.³⁵

Los fabricantes deben tener un procedimiento o política para determinar los criterios de aceptabilidad de riesgo. Estos criterios de aceptabilidad de riesgos pueden provenir de un análisis de la propia experiencia de los fabricantes o investigación sobre lo que parece ser aceptado en la actualidad con referencia en los niveles de riesgo de los reguladores. Los criterios de aceptabilidad del riesgo en general, deben ser el reflejo del estado de la técnica en el control de riesgos.³⁵

Revisión de riesgos.

La eficacia del proceso de gestión del riesgo debe revisarse periódicamente con base a información significativa (por ejemplo, los resultados de revisión de producto, inspecciones, auditorías, control de cambios) o no planificado (por ejemplo, causa raíz de investigaciones de fallas). La revisión de los riesgos es una actividad esencial del SGC que se incorpora en el ciclo de vida global y enfoque de mejora continua. Nueva información relacionada con la aparición de desviaciones debe incorporarse como parte del proceso de revisión de riesgos. La información incorporada en relación con la desviación se evalúa en términos de posibles nuevas medidas de control de riesgos, y, si es necesario, volver a la etapa de la evaluación de riesgos.⁴⁴

Mejora continua en el sistema de gestión de riesgo.

Se hace énfasis en la mejora continua en la gestión de riesgos a través de la fijación de objetivos de la organización de desempeño, medición, revisión, y la posterior modificación de procesos, sistemas, recursos, capacidades y habilidades.³⁵

La mejora continua en la gestión del riesgo incluye la rendición de cuentas completa, totalmente definida, y plenamente aceptada por los riesgos, controles y tareas de tratamiento del riesgo. Los individuos designados deben aceptar plenamente la

responsabilidad, se debe asegurar que se encuentran debidamente capacitados y que tengan recursos suficientes para comprobar los controles, monitorear los riesgos, mejorar los controles, y comunicarse de manera efectiva con las partes interesadas externas e internas sobre los riesgos y su gestión.³⁵

Análisis de riesgos

Las metodologías para el Análisis de Riesgo 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. Las valoraciones de riesgo realizados deberán ser documentados de forma tal que sean la base para la elaboración del Plan Maestro de Validación, así como la evidencia técnica para las desviaciones y cambios críticos de sistemas, operaciones y procesos y ser el soporte de evaluación de Acciones Preventivas y Correctivas. Deberá existir un método eficiente de comunicación que asegure que el análisis y acciones documentadas en la Metodología de Riesgo son del conocimiento de la organización como parte del Sistema de Gestión de la Calidad.²⁵

Algunas de las herramientas que resultan efectivas durante el análisis de riesgos de una desviación son **priorización y toma de decisiones**. La priorización permitirá conseguir clasificar los eventos no deseados en función de unos criterios preestablecidos, adaptando el tratamiento de la desviación en función del riesgo que suponga para la calidad del producto, mientras que la toma de decisiones, permite estudiar el impacto de la desviación en la calidad del producto para justificar las acciones preventivas y correctivas que se deriven.³

La industria farmacéutica y los reguladores pueden valorar y gestionar el riesgo mediante herramientas y/o procedimientos internos reconocidos de gestión de riesgos (por ejemplo, procedimientos normalizados de operación).⁶

Los métodos de gestión de riesgos de calidad y las herramientas estadísticas de apoyo se pueden utilizar en combinación. El uso combinado proporciona una flexibilidad que puede facilitar la aplicación de los principios de gestión de riesgos para la calidad. Estas técnicas pueden ser complementarias, y puede que sea necesario utilizar más de una de ellas.³⁵

Las herramientas para la Evaluación de Riesgos se han revisado anteriormente como parte de este trabajo, ya que forman parte de las herramientas utilizadas para el Análisis de la Causa Raíz. Es importante que quede claro que el uso combinado de estas herramientas proporcionara una flexibilidad que puede facilitar la aplicación de los principios de gestión de riesgos para la calidad.⁹

El plan de calidad es una herramienta que puede utilizarse para identificar los riesgos, esto puede hacerse incorporando información adicional a la ya definida de manera tradicional para el documento. Por ejemplo, se pueden incorporar los siguientes elementos:

-Identificación de variables críticas, establecimiento de sus límites ¿Qué pasa si fallan o se exceden?

-Identificación de equipos, identificación de sus fallas y efectos

ETAPA	VARIABLE DE CONTROL	ESPECIFICACIÓN DE LA VARIABLE DE CONTROL	FALLA O RIESGO ¿Qué pasa si no se cumple la especificación?	PLAN DE CONTINGENCIA	EQUIPO UTILIZADO	FALLA O RIESGO ¿Qué pasa si falla el equipo?	PLAN DE CONTINGENCIA
1							
2							

Figura 42. Ejemplo de un Plan de Calidad incorporando los riesgos.

Cierre de la investigación

En la figura 43 se observa una serie de preguntas que permitirán identificar si la metodología propuesta para la investigación de la causa raíz fue eficaz, la respuesta a cada una de las preguntas tendrá que ser afirmativa, para que se cumpla lo anterior.

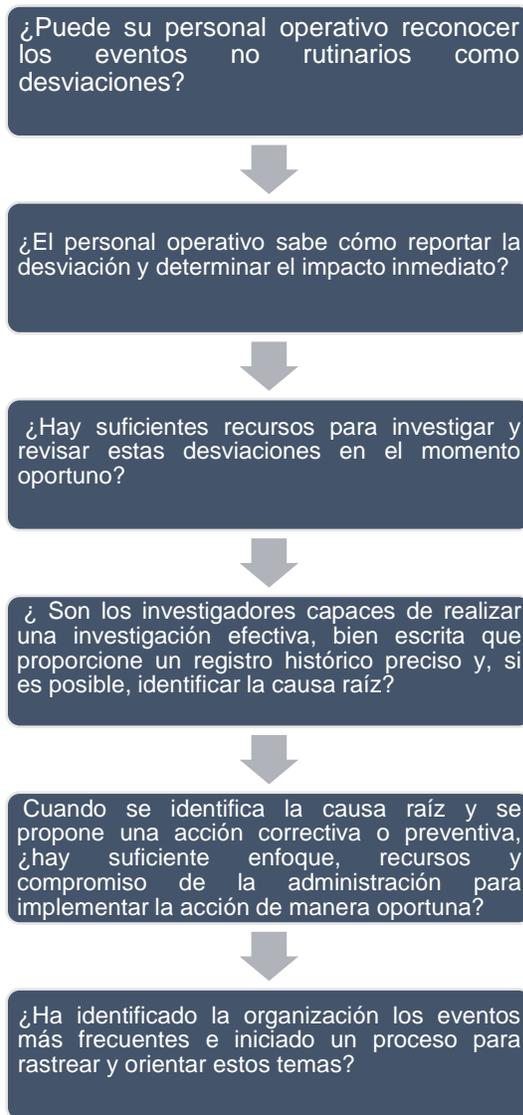


Figura 43. Validación de que el sistema de investigación de la desviación es eficaz y compatible. Creación propia a partir de la información tomada de la fuente: Levitt, M. Quintiles. *Is Your Deviation Investigation System Effective and Compliant?*

Adicionalmente, la figura 44 contiene un check list que en conjunto con las preguntas incluidas en la figura 43, permitirá determinar la efectividad de la metodología empleada para realizar la investigación de la causa raíz.

¿Puede su personal operativo reconocer los eventos no rutinarios como desviaciones?

Todo el personal de línea está completamente capacitado en las actividades esperadas y requeridas

La cultura del sitio anima a informar sobre lo inesperado

Los procedimientos operativos y la capacitación proporcionan orientación sobre la identificación y notificación de las desviaciones

¿Su personal operativo sabe cómo reportar la desviación y determinar el impacto inmediato?

Procedimiento establecido para la evaluación del impacto

¿Hay recursos suficientes para investigar y revisar estas desviaciones de manera oportuna?

Medidas establecidas para vigilar el cierre oportuno de las investigaciones

La dotación de personal se evalúa regularmente basándose en la revisión de las cargas de trabajo

Los revisores han establecido plazos para la finalización de la revisión

¿Son los investigadores capaces de realizar una investigación eficaz y bien escrita que proporcione un registro histórico preciso y, de ser posible, identifique la causa raíz?

Se establece una pauta para todos los investigadores

Los evaluadores que evalúan la calidad de la investigación utilizan los mismos criterios

Cuando se identifica la causa raíz y se propone una acción correctiva o preventiva, ¿hay suficiente enfoque, recursos y compromiso de la administración para implementar la acción de manera oportuna?

La causa raíz se identifica rutinariamente

Las acciones correctivas / preventivas (CAPAs) cuentan con los recursos adecuados, con cronogramas y rendición de cuentas establecidos

La administración rutinariamente revisa el progreso en los temas de acción de la CAPA

¿Ha identificado la organización los eventos más frecuentes e iniciado un proceso para rastrear y orientar estos temas?

Se evalúa el historial de desviaciones y se identifican los eventos de desviación común

Existen procedimientos para el seguimiento y tendencias de eventos comunes

La administración realiza revisiones periódicas para evaluar la efectividad de las CAPA

Figura 44. Check list para la verificación del sistema de investigación de desviaciones. Creación propia a partir de la información tomada de la fuente: Levitt, M. Quintiles. *Is Your Deviation Investigation System Effective and Compliant?*

Una vez que se complete la investigación se deben llevar a cabo reuniones, discusiones y sesiones de capacitación con el personal del departamento y otros grupos cuyas actividades pueden ser afectados por la investigación e implementación de acciones correctivas.³⁸

Sistemas para el registro de desviaciones

Mantienen el sistema de desviaciones o no conformidades con códigos que indican las transacciones irregulares o no exitosas. Tales códigos facilitan la gestión de los problemas y permiten la documentación del análisis de las causas y las medidas correctivas para tales desviaciones.⁴³ La mayoría de las industrias farmacéuticas tienen un mecanismo similar y por lo tanto tienen al menos estos datos fácilmente disponibles.

Algunos códigos de desviación pueden ocurrir pocas veces, pero son fundamentales para el bienestar humano y necesitan atención inmediata; otros pueden aparecer a menudo, pero podría ser un problema menor. Además, una combinación de códigos de desviación puede indicar un problema grave, que no puede ser revelado a partir de un único código de desviación. Por lo tanto, es crucial para crear e implementar un mecanismo que permite a estos códigos para indicar que un problema tiene una gravedad mayor que otro problema.⁴³

Para facilitar la priorización de riesgos, se puede utilizar un enfoque de matriz de riesgo. Este método utiliza una matriz para definir varios niveles de riesgo dentro de las diversas categorías de gravedad, lo que permite la toma de decisiones sistemática y objetiva.²⁴ Para la matriz de riesgo de trabajar, tiene que haber un consenso acerca de su estructura. Por ejemplo, un enfoque de matriz de riesgo utiliza comúnmente dos métricas: frecuencia y gravedad.¹⁰

Un proceso sistemático de gestión de riesgos para priorizar las acciones de mejora en la industria farmacéutica puede ayudar a una organización en la asignación de recursos para garantizar el cumplimiento continuo de los requerimientos regulatorios. Un modelo sistemático puede ser desarrollado a partir de datos que está fácilmente disponibles, datos específicamente de no conformidades.

DISCUSIÓN



Discusión

La **NOM-059-SSA1-2015 “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos”** y la **ICH Q10 “The International Conference on Harmonisation- Pharmaceutical Quality System”**, establecen que la Industria Farmacéutica debe tener un sistema para el manejo de desviaciones, que permita implementar acciones correctivas y preventivas efectivas. Aunque si bien es cierto que en diversos artículos, libros, procedimientos internos de la mayoría de las organizaciones e incluso normas se encuentran definidos diferentes procedimientos para realizar la investigación de la causa raíz y la implementación de acciones, no proporcionan ninguna ayuda en cuanto al método para identificar la causa raíz, y la efectividad de dichos procedimientos se encuentra limitada por diferentes puntos críticos, que en caso de no tenerlos identificados, no se podrá evitar tener como resultado una investigación inefectiva, en la que no se hayan podido identificar las acciones correctivas y preventivas apropiadas para corregir o contener la desviación, así como corregir o prevenir la recurrencia de la desviación por la misma causa raíz.

Los puntos críticos que deben contemplarse para que el proceso de investigación de la causa raíz sea efectivo, se mencionan a continuación:

Capacitación del personal.

Todo el personal de la Industria Farmacéutica debe estar capacitado para identificar y notificar los eventos al personal responsable de la investigación de desviaciones.

Por otro lado, el personal que integre al equipo de investigación debe estar capacitado para poder definir si el evento es una desviación o un incidente, también debe conocer los procedimientos para el Análisis de la Causa Raíz (ACR) y saber aplicarlos. Adicionalmente, debe encontrarse capacitado para tomar decisiones en cuanto a la utilización de las diferentes herramientas para el ACR.

De esta forma se evitará caer en algún punto que entorpezca el ACR, como: La falta de conocimiento y orientación, la identificación y corrección solo de la causa física, sesgos y pereza cognitiva, falta de cultura, falta de tiempo.

Personal suficiente.

Como se revisó durante el desarrollo del presente Trabajo Monográfico de Investigación, el equipo de investigación debe encontrarse integrado por un número definido de personas, sin embargo ese número se encuentra limitado cuando la cantidad de desviaciones en una Industria Farmacéutica es muy grande, ya que el personal que integre el equipo de investigación será insuficiente, y se correrá el riesgo de no identificar desviaciones importantes, y por lo tanto no se podrán definir acciones adecuadas, como consecuencia el evento se seguirá repitiendo.

Implementación de un sistema de Gestión de Riesgos.

La gestión de riesgos juega un papel importante a lo largo del proceso de investigación ya que permite priorizar. La Industria Farmacéutica debe contar con un Sistema de Gestión de Riesgos; la utilización de la gestión de riesgos durante diferentes etapas del proceso de investigación de la causa raíz, como durante la identificación y categorización de la causa raíz y la implementación del Plan CAPA permitirá decidir la profundidad y la magnitud de las desviaciones. Adicionalmente, la definición del Plan CAPA implica la consideración explícita de los riesgos y la aplicación de la gestión del riesgo para la toma de decisiones de manera efectiva, las acciones definidas deben monitorearse y evaluarse, con los principios de gestión de riesgos.

Identificación de la causa raíz principal.

Para la identificación de la causa raíz, es recomendable comenzar por la identificación de factores causales, de lo contrario puede ser que las acciones correctivas y preventivas definidas no ataquen a la causa raíz, solo a un factor causal.

Evitar creer que la causa raíz se encuentra relacionada casi siempre con errores humanos

Los informes de investigación muchas veces concluyen que la causa principal fue algún tipo de error humano o procedimientos no seguidos (por algún ser humano) e inmediatamente recurrimos a soluciones tales como capacitar nuevamente al

personal. Por lo anterior, no se implementan acciones preventivas y correctivas que ataquen a la causa raíz verdadera.

Falta de tiempo

A menudo las organizaciones no creen tener el tiempo necesario para realizar los análisis de la causa raíz, solo toman las medidas correctivas para que el problema sea menos visible e implementando una serie de soluciones esperan prevenir la recurrencia; sin embargo, en repetidas ocasiones el problema no es resuelto.

Las organizaciones deberían enfocarse en priorizar en aquellos eventos que requieren más atención, sin dejar de lado que todo aquel evento que sea una desviación requiere una investigación, cuya profundidad dependerá de la criticidad del evento, aquellas desviaciones que tienen un mayor impacto potencial necesitan obtener el enfoque adecuado.

Controles periódicos de desempeño.

La necesidad de controles periódicos de desempeño, efectividad y la documentación deben establecerse como parte del proceso CAPA. Es importante considerar que para establecer una verificación efectiva es necesario definir el problema, identificar la causa raíz verdadera y su relación con la desviación, y asegurarse que se trata de una CAPA.

La verificación del Plan CAPA, juega un papel importante, y debe realizarse por un grupo de expertos, para evitar implementar acciones correctivas o preventivas que no ataquen la causa raíz y por lo tanto solo resulten en la pérdida de recursos (tiempo y dinero).

ACR.

Como ya se ha mencionado, la eficiencia del ACR radica en gran parte en la utilización de las herramientas disponibles de forma apropiada, lo cual se encuentra ligado completamente con la capacitación efectiva del personal que integra al equipo de investigación. Un ACR pobre, hace que sea poco probable que se

identifiquen e implementen las soluciones adecuadas. Mientras que los sistemas de organización pueden llegar a generar muchos problemas, sólo los individuos pueden tomar la iniciativa de cambiar el sentido de los hechos, mediante la mejora de los factores humanos que intervienen en el análisis de causa raíz.

Las organizaciones pueden superar la falta de orientación en el ACR proporcionando un procedimiento estructurado que permita a las personas obtener suficientes detalles sobre las actividades, que funcione como una guía para diagnosticar y resolver problemas puede ayudar a mejorar el proceso de investigación de la causa raíz, así como la definición de acciones correctivas.

CONCLUSIÓN



Conclusiones

Todo el personal de la Industria Farmacéutica debe entender que la finalidad de una investigación de una desviación, es definir la causa raíz para definir un Plan CAPA y de esta forma tener una mejora continua. La alta dirección debe fungir como responsable de mandar este mensaje a todo el personal, así como de contribuir con el cumplimiento del mismo.

Permitir que el proceso de Investigaciones sea una herramienta eficaz en el camino de mejora continua de una organización puede reducir el riesgo de ocurrencia de desviaciones y asegurar la fabricación consistente de productos de calidad, por lo tanto, brindar a los pacientes un mejor servicio.

Durante el desarrollo del presente Trabajo Monográfico de Investigación (TMA) se describió una metodología para realizar la Investigación de desviaciones en la Industria Farmacéutica, en cada una de las etapas que integran el proceso se identificaron los puntos críticos, así como se plantearon soluciones que deben ser consideradas para mejorar la efectividad del proceso de investigación de desviaciones.

Adicionalmente, se identificó que hay otros Sistemas de Calidad (como el Sistema de Gestión de Riesgos y el Sistema de Control de Cambios) que deberían encontrarse implementados para trabajar en sinergia con el sistema Desviaciones/investigaciones, y de esta manera mejorar y hacer eficiente el proceso de resolución de problemas.

Aunque en el presente Trabajo Monográfico de Investigación se describió el proceso de investigación para las desviaciones, la metodología descrita debería funcionar para los otros subsistemas de Calidad (Quejas, APR, PQR, etc.), ya que el sistema de investigación es el mismo.

Bibliografía

1. 21 CFR 820.90 - Nonconforming product.
2. 21 CFR 820.100 - Corrective and preventive action.
3. Barsalou, M. (2016, March). Quality Progress. *More Than Just Opinion - Ensuring root cause analysis is driven by facts and data, not unconfirmed observations*. 39-43.
Recuperado de: <http://asq.org/quality-progress/2016/03/problem-solving/more-than-just-opinion.html>
4. Barsalou, M. (2017, May). Quality Progress. *Feature Root Cause Analysis*. 24-28
Recuperado de: <http://asq.org/quality-progress/2017/05/quality-tools/solid-footing.pdf>
5. Bhalla, A. (2009, May). Do not Misuse-The Pareto Principle. ASQ
6. Bjørn Andersen and Tom Natland Fagerhaug. Root Cause Analysis. Simplified Tools and Techniques. Second Edition. ASQ Quality Press. Milwaukee, Wisconsin. 2006. Chapter 1. Practical Problem Solving.
7. Canadell, R., García, E., Herreo, S., Llaja, J., Noguera, L., Piñas, A., Puñal, D., Tardío, E., y Tébar, A. Industria Farmacéutica. *Gestión de desviaciones en un entorno ICH Q9/Q10*. 137, 72-77.
Recuperado de: <http://docplayer.es/3713857-Gestion-de-desviaciones-en-un-entorno-ich-q9-q10.html>
8. Chadha, R. (2016, January). *Why Ask Why? A lesson on latent causes*. Quality Progress. (49) 1, 49.
Recuperado de: <http://www.nxtbook.com/naylor/ASQM/ASQM0116/index.php?startid=48#/16>
9. DMAIC: Las 5 fases del proceso de implementación de Six Sigma. Calidad total. Junio, 2016. Disponible en línea: <http://ctcalidad.blogspot.com/2016/06/dmaic-las-5-fases-del-proceso-de.html>
(Fecha de consulta: MAR/2018)
10. Dogget, A. (2005, October). Quality Management Journal. *Root Cause Analysis: A Framework for Tool Selection*. 12(4), 34-44.
Recuperado de: http://asq.org/pub/qmj/past/vol12_issue4/qmjv12i4doggett.html
11. Five Whys Tool for Root Cause Analysis. QAPI.
Disponible en línea: <https://www.cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/QAPI/downloads/FiveWhys.pdf>
(Fecha de consulta: ENE/2018)
12. Global Harmonization Task Force. *Quality management system –Medical Devices – Guidance on corrective action and preventive action and related QMS processes*. Global Harmonization Task Force. 2010.

13. *GUÍA PARA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS. CONVENCIÓN DE INSPECCIÓN FARMACÉUTICA RÉGIMEN DE COOPERACIÓN DE LA INSPECCIÓN FARMACÉUTICA. Marzo 2014.*
14. Guidance for Industry. *Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations*. September 2006.
15. Human Error and Retraining an Interview With Kevin O'Donnell, Ph.D., Irish Medicines Board. *GLOBAL REGULATORY VIEWPOINT. 2009 Volume 13 Number 4*
16. ICH Q9: Quality Risk Management (November 2005).
17. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (June 2008).
18. Implementación de la Gestión de Riesgos de Calidad. (marzo 2014). Anexo 20 de la Guía para las BPF de medicamentos de la PIC/S.
Disponible en línea:
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/180173/anexo20PIC_.pdf
(Fecha de consulta: ABR/2017)
19. ISO 9000:2005 Quality management systems-Fundamentals and vocabulary.
20. *Juran, J. and De Feo, J. (2010). Juran's Quality Handbook-The Complete Guide to Performance Excellence. Sixth Edition. Ed. Mc Graw Hill (pp. 357, 360)*
21. Kubiak, T. (2014, June). Conducting FMEAs for results tips and techniques for properly using the risk management tool.
22. Levitt, M. Quintiles. *Is Your Deviation Investigation System Effective and Compliant?*
23. Lluvia de ideas (Brainstorming). Sociedad Latinoamericana para la Calidad.
Disponible en línea:
http://homepage.cem.itesm.mx/alesando/index_archivos/MetodoDisMejoraDeProcesos/LluviaDeldeas.pdf
(Fecha de consulta: FEB/2018)
24. Lozier, Tim. 2011. Risk assessment: Creating a risk matrix.
Disponible en línea: <http://blog.etq.com/bid/57768/risk-assessment-creating-a-risk-matrix>
(Fecha de consulta: NOV/2017)
25. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. (2016). *Buenas prácticas de fabricación de medicamentos*.
Disponible en línea:
<http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Normas/050216nom059.pdf>
(Fecha de consulta: MAR/2018)
26. Okes, D. (2008, October). The Journal for Quality and Participation. *The Human Side of Root Cause Analysis*. 20-22.

27. Okes, D. (2009). Root Cause Analysis. *The Core of Problem Solving and Corrective Action*. United States of America. ASQ Quality Press. Milwaukee, Wisconsin.
Recuperado de: <http://asq.org/2009/03/problem-solving/root-cause-analysis-the-core-of-problem-solving-and-corrective-action-chapter-1.html>
28. Pathwise. *Best Practices for Effectiveness Checks for CAPA*.
Disponible en línea: <https://www.pathwise.com/wp-content/uploads/Best-Practices-for-Effectiveness-Checks-for-CAPA-DOWNLOAD.pdf>
(Fecha de consulta: MAR/2017)
29. Pollock, S and Waters, J. A Practical Root Cause Analysis (RCA) Procedure
Recuperado de: <http://asq.org/teamwork/1998/03/a-practical-root-cause-analysis-rca-procedure.html?shl=087917>
30. Process Improvement Toolkit. Project & Change Management. University of Minnesota. Collaborators.
Disponible en línea: <https://pcmc.umn.edu/processimprovement>
(Fecha de consulta: ENE/2018)
31. Reason, J. (2009). *Human Error. First Edition*. Ed. CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS (pp. 148-157)
32. Robison, J. *Using Cost of Quality with Root Cause Analysis and Corrective Action Systems*. ASQ's 54th Annual Quality Congress Proceedings.
Recuperado de: <http://asq.org/world-conference/2000/cost-of-quality/root-cause-analysis-corrective-action-systems.pdf>
33. Rodríguez, J and Peña, M. E. (2012, January). Quality Progress. *Combination of quality tools-keeps risk in check*, 32-36.
Recuperado de: http://publishingmyidea.com.br/desarollo/global/pdf/FailSafe_FMEA.pdf
34. Rodríguez, J. (2011). *CAPA for the FDA-Regulated Industry. Second Edition*. Ed. ASQ Quality Press-Milwaukee, Wisconsin (pp. 1-3, 25,46-51)
35. Rodríguez, J. (2012). *Quality Risk Management in the FDA-Regulated Industry*. ASQ Quality Press Milwaukee, Wisconsin.
36. Rooney, J and Hopen, D. (2005). The Journal for Quality & Participation. *On the Trail to a Solution... A seven-part series to improve your organization's problem-solving efforts*. 28 (2), 15-21.
Recuperado de: <http://asq.org/pub/jqp/past/2005/summer/index.html>
37. Rooney, J. J and Vanden, L. N. (2003, November). Quality Progress. *Collecting Data for Root Cause Analysis*. 36 (11), 104.
Recuperado de: <http://asq.org/qic/display-item/index.html?item=19242>

38. Schnoll, L. (2001, November). Quality Progress. *Corrective and Preventive Action In Medical Device Manufacturing*.
Recuperado de <http://asq.org/quality-progress/2001/11/standards-outlook/corrective-and-preventive-action-in-medical-device-manufacturing.html>
39. SCI Qual International. Six Methods for Verifying the effectiveness of corrective and preventive actions.
Recuperado de:
http://www.sciqual.com.au/sites/default/files/six_methods_for_verifying_the_effectiveness_of_corrective_and_preventive_actions_.pdf?device=desktop&%3Butm_source=Newsletter&%3Butm_medium=the%206%20methods%20downloads&%3Butm_campaign=ISO%209001%20Docs
40. Seltzer, R. "Spotting Inadequate Investigations, Corrective Actions, and Overall Weak Quality/GMP Systems". ASQ.
Disponible en línea:
<http://asqprinceton.org/wordpress/wp-content/uploads/2010/09/Spotting-Inadequate-Investigations-and-CAPAs-and-Overall-Weak-QualityGMP-Systems.pdf>
(Fecha de consulta: ABR/2018)
41. Vanden, L., Lorenzo, D., Jackson, L., Hanson, W., Rooney, J and Walker, D. (2008). *Root Cause Analysis Handbook*. Third Edition. Ed. ABS Consulting (pp. 29-34, 37, 79-82).
42. Vidyasagar. A. (2016, January). Quality Progress. *The Art of Root Cause Analysis. Five whys analysis to ask the right questions at the right time.* (49) 1, 48.
Recuperado de:
<http://www.nxtbook.com/naylor/ASQM/ASQM0116/index.php?startid=48#/16>
43. Walters, L and Barneva, R. (2017, November). Quality Management Journal. *Prioritization of Process Improvement Using Risk Evaluation in the Manufacturing of Biologics.* 24(2), 31-40.
Recuperado de:
http://asq.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10686967.2017.11918507#.Wmqe_naWbIU
44. World Health Organization. *Deviation Handling and Quality Risk Management*. July, 2013.