

Aplicación del análisis de riesgo al proceso de fabricación del diagnosticador **HeberFast Line® anti-transglutaminasa** utilizado en el diagnóstico de la enfermedad celíaca

Isi Veitia Coba, José Manuel Sánchez Ríos, Yeliny Machín León, Liudmila Benítez Almenares, Carlos Hernández Díaz, Duniesky Martínez García, Yuneisy Calderón Pina, Ronny Camacho Pupo, María Teresa Barceló Ávila, Maylin Castellanos Cancio, Reinaldo Blanco Águila, Tatiana Águila Delgado, Ivis Pasaron Rodríguez, Rafael Ibargollín Ulloa, Dayami Dorta Hernández, Shaylí Pérez Paz, Raúl Armas Ramos, Silian Cruz León
 Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología Sancti Spíritus, Circunvalante Norte S/N Olivos III Sancti Spíritus, Cuba, Teléfono: 41 32 62 73
isi.veitia@cigb.edu.cu

La gestión de riesgos para la calidad proporciona un enfoque científico y práctico en la toma de decisiones, permite identificar y valorar las fuentes de no conformidades, optimizando el empleo de recursos. La norma ISO 9001:2015 considera que la mejor forma de identificar los riesgos es a través del análisis de los procesos. En el CIGB de Sancti Spíritus se fabrica el diagnosticador HeberFast Line® anti-transglutaminasa utilizado en el diagnóstico de la enfermedad celíaca, considerada una enfermedad autoinmune con predisposición genética relacionada con la intolerancia al gluten. En este trabajo se aplicó un análisis de riesgo, empleando la metodología de Análisis Modal de Falla y Efecto (AMFE) al proceso de fabricación del diagnosticador. Se realizó el análisis del tipo y probabilidad de ocurrencia de las fallas en el proceso productivo, la evaluación del impacto en la calidad del mismo y la probabilidad de detección de dichas fallas. Se evaluó la severidad, probabilidad de ocurrencia y detección y se calculó el número de prioridad de riesgo. La aplicación del AMFE permitió jerarquizar las causas potenciales de riesgo en el proceso de producción, se propusieron acciones para reducir los riesgos medios y eliminar los altos no aceptables. Este análisis de riesgo garantizó una mejora de la calidad y la eficiencia del proceso de fabricación del diagnosticador HeberFast Line anti-transglutaminasa.

Materiales y Métodos

- ✓ ICH Q9 Gestión de Riesgo
- ✓ ISO 31 010 Manejo de Riesgo
- ✓ PPO 4.10.146.07: Proceso de administración de riesgo en el CIGB

Identificación del Riesgo

- ✓ Se seleccionó un comité de expertos (siete miembros)
- ✓ Se elaboró un Diagrama de flujo con la descripción de las etapas del proceso de producción.
- ✓ Se utilizaron las herramientas básicas de calidad para la identificación de los modos de fallo potenciales en cada etapa.
- ✓ Se realizó la descripción de las consecuencias en la ocurrencia del modo de fallo detectado.

Análisis del Riesgo:

- ✓ **Análisis Modal de Fallas y Efectos (AMFE):** Se utiliza para identificar posibles modos de falla, determinar sus efectos sobre el producto y la identificación de posibles acciones para mitigar los fallos.
- ✓ Se determinó la probabilidad de ocurrencia (O) de las fallas en el proceso, la severidad (S) de cada falla en la calidad del mismo y la probabilidad de detección (D) de dichas fallas.
- ✓ Se estimó el Número de Prioridad de Riesgo (NPR) por el producto de los índices asignados, $NPR = (O) \cdot (S) \cdot (D)$
- ✓ Se calculó la media aritmética a los valores calculados de NPR de cada experto.
- ✓ La información recopilada se organizó en forma de lista empleando un modelo tabular.

Criterios para la clasificación de la Severidad y Probabilidad de un riesgo

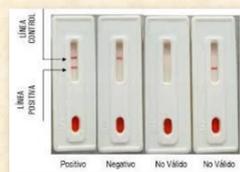
Valor	Nivel	Severidad (Gravedad/Consecuencia)	Probabilidad (Ocurrencia)
3	Alto	Afecta la calidad del ambiente, producto o proceso.	Ha ocurrido más de una vez en el período analizado.
2	Medio	Afectación indirecta sobre la calidad del ambiente, producto o proceso.	Ha ocurrido al menos una vez en el período analizado.
1	Bajo	No afecta la calidad del ambiente, producto o proceso.	No ha ocurrido antes pero puede ocurrir.

Criterios para la clasificación de la Detección

Valor	Nivel	Detección
3	Bajo	Probabilidad remota o imposible de detectar.
2	Medio	Probabilidad baja de detección.
1	Alto	Probabilidad muy grande de detección.

Nivel de riesgo (NPR)

Valor de NPR	Observaciones	Clasificación de los Riesgos
$1 \leq NPR \leq 4$	No tiene incidencia sobre la calidad del ambiente, producto o proceso	Riesgos Bajos, Aceptable
$5 \leq NPR \leq 8$	Influencia indirecta sobre la calidad del ambiente, producto o proceso	Riesgos Medios, Aceptables pero necesitan tomar acciones
$NPR \geq 9$	Influencia directa sobre la calidad del ambiente, producto o proceso	Riesgos Altos, No aceptables. No se aceptará ningún riesgo que afecte la calidad del producto



Resultados del Análisis Modal de Fallas y Efectos

$1 \leq NPR \leq 4$: No tiene incidencia sobre la calidad del ambiente, producto o proceso, sin impacto en el proceso de fabricación, pero debe de documentarse (oportunidad de mejora).

Modo de Falla	Efecto de Falla	Causas potenciales	NPR
No existe un buen manejo del programa de calibración de termohigrómetros y pipetas	Deficiencias en el control de la humedad y la temperatura	Instrumentos no calibrados	3

$5 \leq NPR \leq 8$: Influencia indirecta sobre la calidad del ambiente, producto o proceso, pero si aumenta la frecuencia de riesgo podrían afectar la calidad del producto.

Modo de Falla	Efecto de Falla	Causas potenciales	NPR
Material de referencia no certificado	No es satisfactoria la evaluación de la funcionalidad	Material de referencia para la liberación de lotes no está certificado	5
Capacitación y calificación del personal en los pasos críticos del proceso	Manipulación incorrecta durante operaciones críticas del proceso productivo	Personal no calificado	6
Variabilidad inter o intralotes	Presencia de fondo, producto intermedio no conforme	Mediciones fotométricas del conjugado fuera de especificación	6
Insuficiente documentación del sistema	Procesos ineficientes, lotes rechazados	Documentación inadecuada	7
Incumplimiento del programa de mantenimiento	Rotura del equipamiento	Fallos de mantenimiento	7
Variabilidad inter o intralotes	No se puede establecer un criterio de homogeneidad inter o intralotes	Técnicas analíticas no validadas para la liberación de las tiras reactivas	7
Inadecuados procesos de conjugación y recubrimiento	Fallas de funcionalidad	No se tiene en cuenta las características de la transglutaminasa para los procesos de conjugación y recubrimiento	8
Estabilidad de las soluciones	Valores de pH incorrecto en las soluciones y tampones	Soluciones y tampones preparados incorrectamente	8
Parámetros de operación no controlados	No se pueden validar los procesos, no son reproducibles, pérdidas	Equipos no calificados para su desempeño	8
Parámetros de operación no controlados	Rotura del equipamiento	Obsolescencia del equipamiento	8
Equipos no calificados	No hay consistencia ni reproducibilidad en los procesos	No está validado el proceso de secado de las membranas laminadas	8

$NPR \geq 9$: Influencia directa sobre la calidad del ambiente, producto o proceso. Altos Riesgos, No aceptables.

Modo de Falla	Efecto de Falla	Causas potenciales	NPR
Materias primas que no cumplen con los requisitos de calidad especificados	Procesos ineficientes, productos intermedios no conformes	Reactivo transglutaminasa con un grado de pureza inadecuado	9
Variabilidad inter o intralotes	Fallos de funcionalidad, No es homogénea la señal de la línea control	Materias primas que no cumplen con los requisitos de calidad especificados	9
Inadecuados procesos de conjugación y recubrimiento	Fallas de funcionalidad	No están validados los procesos de conjugación con oro coloidal y recubrimiento	11

Acciones para minimizar el riesgo:

- ❖ Trabajar en la validación de los procesos de conjugación con oro coloidal y recubrimiento.
- ❖ Tener un reactivo transglutaminasa con un grado de pureza adecuado para la conjugación con oro coloidal y el recubrimiento de las membranas, y reactivos utilizados en el recubrimiento de la línea control (mantener homogénea la señal de la línea control).
- ❖ Evaluación de nuevos proveedores de materias primas críticas.
- ❖ La capacitación de los operarios en cursos específicos de conjugación con oro coloidal y recubrimiento de biomoléculas.

Conclusiones

- ❖ La aplicación del Análisis Modal de Falla y Efecto (AMFE), como herramienta, permitió jerarquizar las causas potenciales de riesgo en el proceso de fabricación del diagnosticador HeberFast Line anti-transglutaminasa.
- ❖ Este análisis arrojó que el 73% son riesgos medios, aceptables, pero que se necesitan tomar acciones y 20% son riesgos altos, no aceptables, que afectan directamente la calidad del producto.
- ❖ Las causas que mayor incidencia tienen en la calidad del producto son: reactivo transglutaminasa con un grado de pureza inadecuado, materias primas que no cumplen con los requisitos de calidad especificados y no están validados los procesos de conjugación con oro coloidal y recubrimiento.

Diagrama de Flujo del proceso de fabricación del Diagnosticador HFL anti-transglutaminasa

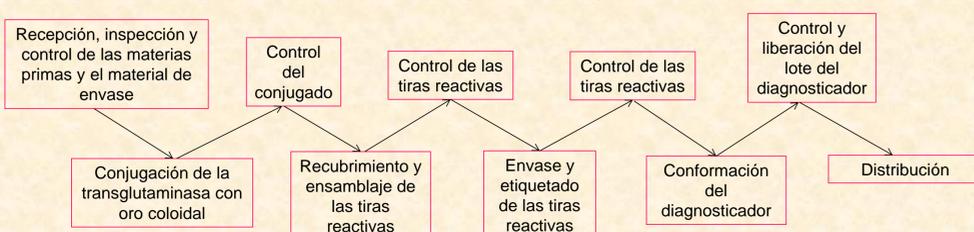


Diagrama Causa- Efecto

