

---

**ESTABLECIMIENTO DE LOS LÍMITES DE CONTROL PARA EL PROCESO DE ETIQUETADO DE DIAGNOSTICADORES.****Autores:**Idalmis R. Carrión<sup>1</sup>, Yania Suárez<sup>2</sup>, Sussette de la C. Gil<sup>3</sup><sup>1</sup>E.P.B. Carlos J. Finlay, BiocubaFarma. [icarriond@infomed.sld.cu](mailto:icarriond@infomed.sld.cu)<sup>2</sup> Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana. [yaniasp@ifal.uh.cu](mailto:yaniasp@ifal.uh.cu) (autor para correspondencia)<sup>3</sup> Laboratorios AICA+, BiocubaFarma. [sussette@aica.cu](mailto:sussette@aica.cu)**Resumen**

En el presente trabajo se establecieron por primera vez los límites de control del proceso de etiquetado en la Empresa de Producción de Biológicos “Carlos J. Finlay” a través de gráficos de control por atributos. Se realizó un diagnóstico retrospectivo en una muestra representativa a partir de los resultados obtenidos en las inspecciones del proceso para cuatro defectos del etiquetado. Se incluyeron los datos de cantidad y del porcentaje defectuoso para los formatos de envase de 15 y 125 mL relacionados con todos los diagnosticadores etiquetados en el período evaluado, además de las quejas recibidas. Los resultados mostraron inestabilidad del comportamiento del proceso al construir los gráficos de control por atributos tipo “c” y “p”. El 83,33 % de las quejas recibidas se relacionó con la categoría “del etiquetado o rótulo”. Se aplicó por primera vez el control estadístico del proceso, definiendo la metodología a seguir y recopilando nuevos datos que permitieron ajustar la tolerancia del proceso para el porcentaje defectuoso. El comportamiento de los cuatro defectos analizados describió patrones típicos de procesos bajo control estadístico. Sin embargo, el proceso fue incapaz de cumplir con las especificaciones para “p” por lo que se propuso su ampliación a 0,23. Fue necesario actualizar la base documental con la inclusión de nuevos aspectos y la modificación de otros detectados como deficiencias en la revisión realizada.

**Palabras clave:** etiquetado, envase, diagnosticadores, control de proceso, gráficos de control por atributos

**ESTABLISHMENT OF THE CONTROL LIMITS FOR THE DIAGNOSTICIANS LABELING PROCESS.****Summary**

In the current work were established for the first time the control limits of the labeling process in the production company of biological products “Carlos J. Finlay” through control graphics by attributes. A

retrospective diagnostic was performed on a representative sample from the results obtained in the process inspections for four labeling defects. It included amount and defect percentage data for the packaging formats of 15 and 125 ml related to all of the diagnosticians labeled in the evaluated period, as well as the received complains. The results showed instability in the process behavior when building the control graphics for attributes of “c” and “p” type. The 83.33 % of received complains was related to the “labeled” category. The statistical control of the process was applied for the first time, defining the methodology to follow and gathering new data that allowed the adjustment of the tolerance of the process for faulty percentage. The behavior of the four analyzed defects described typical patterns of processes under statistical control. However, the process was unable to fulfill the specifications for “p” so his amplification to 0.23 was proposed. It was necessary to update the documental base with the inclusion of new aspects and the modification of others detected as deficiencies in the performed review.

**Key words: labeling, packaging, diagnosticians, process control, control graphics by attributes.**

### Introducción

Dentro de los productos característicos de la industria farmacéutica, se encuentran los diagnosticadores. Consisten en un reactivo o juego de reactivos destinados a ser utilizados *in vitro* (**ONN. NC 376, 2004; CECMED, Regulación No.3-2009**) y permitir el diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno de las enfermedades. Su calidad está determinada por el diseño, desarrollo, controles de proceso y controles propios de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) (**CECMED, Regulación No. 50-2012**).

El proceso de etiquetado y envase se puede realizar de forma manual o de forma semiautomática; llevando a cabo de manera continua, los denominados controles de proceso, con la finalidad de detectar problemas, analizarlos y tomar medidas correctivas para erradicar las causas responsables de dichos problemas de calidad. Como consecuencia se minimiza la producción de unidades defectuosas. Esto se puede lograr mediante el control estadístico de proceso, siendo una herramienta útil los gráficos o cartas de control (**Suárez, 2013**).

En la Empresa de Producción de Biológicos (EPB) “Carlos J. Finlay”, se realizan controles a los procesos de etiquetado; sin embargo, no existen estudios que avalen la determinación, sobre bases científicas, de los límites de control de estos procesos para aplicar correctamente los análisis estadísticos. En aras de garantizar la mejora de la calidad de las inspecciones realizadas y la toma de decisiones basada en evidencias (**ISO 9001, 2015**), en el presente trabajo se establecieron por

primera vez los límites de control para el proceso de etiquetado de los diagnosticadores producidos en la EPB Carlos J. Finlay mediante el empleo de los gráficos de control por atributos.

## Materiales y métodos

### Diagnóstico sobre el comportamiento del proceso de etiquetado y envase de diagnosticadores

- Revisión de la información documentada disponible

Se revisó la versión vigente del Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) 3.05.018.95 titulado “Inspección al proceso de etiquetado y envase en diagnosticadores”. Se analizó críticamente la metodología descrita teniendo en cuenta la información teórica recopilada sobre el tema según la revisión bibliográfica realizada a través de la técnica de observación. Como resultado de este análisis se listaron las brechas detectadas.

- Análisis retrospectivo del comportamiento de indicadores indirectos de la calidad del proceso

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo en el período comprendido entre los años 2011 y 2014. Los indicadores seleccionados se evaluaron en una muestra representativa.

La muestra estuvo constituida por la cantidad de defectos identificados en tres lotes liberados de cada uno de los siguientes juegos de reactivos: Rapigluco-Test, Coletest, Creatinina, Alanin Amino Transferasa (ALAT), Salic Urea, Aspartato Amino Transferasa (ASAT) y monoreactivos Benedict Cualitativo y Citrato de Sodio, producidos por año, en el período 2011-2014. Se consideraron 35 réplicas por lote, según la frecuencia de muestreo establecida en el PNO (35 muestras resultaron de la inspección cada 25 minutos de lotes de 281 500 unidades). Los datos fueron representativos de los dos tipos de acondicionamiento primario, empleados para el envase de estos productos: frascos de vidrio ámbar de 15 mL y 125 mL. Para diagnosticadores envasados en frascos de vidrio ámbar de 15 mL; se empleó la máquina llenadora semiautomática marca Flexicón (capacidad: 50 frascos/min, país: España); mientras que para diagnosticadores envasados en frascos de vidrio ámbar de 125 mL; se emplearon datos procedentes de dos máquinas llenadoras: Monobloque (Marca: Dara, capacidad: 35 frascos/min, país: España) y máquina llenadora semiautomática marca: Flexicón (capacidad: 50 frascos/min, país: España).

Para el análisis de la información recopilada se combinaron diferentes herramientas de calidad como la tormenta de ideas y el trabajo en equipo. Para el análisis de los datos se comenzó aplicando la estratificación de los mismos según se describe a continuación para cada indicador.

1. Comportamiento de las quejas recibidas relacionadas con el proceso:

Se recopiló la información procedente del Registro C.018 “Quejas y Reclamaciones”. Se estratificó por el motivo de la queja en: etiqueta manchada, etiqueta rota, etiqueta ausente, mezcla de etiquetas, error en el vence y faltantes. Luego se agruparon teniendo en cuenta el origen en las siguientes

categorias: del envase primario, del envase secundario y del etiquetado. Se construyeron los Diagramas de Pareto correspondientes al período analizado para identificar el origen de las quejas de mayor incidencia.

## 2. Comportamiento de los atributos de calidad:

Se recopiló la información procedente de los registros correspondientes (Registro C.031 “Inspección de producto terminado” y Registro C.621 “Control de productos terminados inspeccionados”) relacionada con cuatro atributos de calidad:

- ✓ Etiqueta inclinada (EI)
- ✓ Etiqueta plegada (EP)
- ✓ Etiqueta despegada por los bordes (ED)
- ✓ Etiqueta manchada (EM)

Para cada defecto se determinaron los indicadores: cantidad de defectos (c) y porcentaje defectuoso (p).

Una vez tabulada la información para cada defecto y formato de envase, se construyeron los gráficos de control por atributos tipo “c”. A partir de los patrones gráficos obtenidos, se definió si el comportamiento observado procedía de procesos controlados (cuando solo incidieron causas aleatorias) o no (cuando incidieron causas aleatorias y asignables) por cada defecto evaluado, atendiendo a las siguientes reglas de interpretación:

1. Un punto o más fuera de los límites de control.
2. Rachas ascendentes o descendentes (seis puntos consecutivos que describan tendencia).
3. Ocho o más puntos consecutivos por encima o por debajo de la línea central.
4. Catorce puntos consecutivos o más alternando por encima o por debajo de la línea central.

Además, se construyeron para cada defecto, los gráficos de control por atributo tipo “p”, para lo cual fue necesario calcular el porcentaje defectuoso (p), aplicando la siguiente expresión:

$$p = \frac{T}{n}$$

Donde:

T: Total de defectos

n: Tamaño de la muestra (35)

3. Análisis de la capacidad del proceso de inspección en función del porcentaje defectuoso por cada defecto analizado:

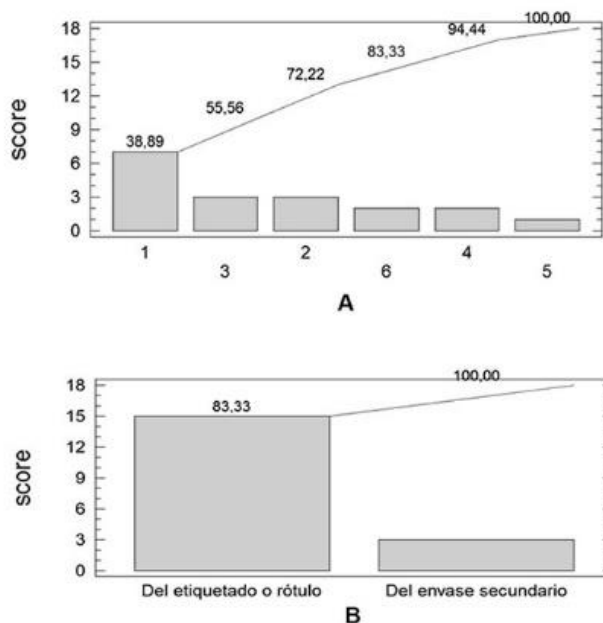
Se realizó para aquellos casos en los que el porcentaje defectuoso “p”, mostrara un proceso bajo control para el defecto analizado. Se utilizó como límite superior de especificación (LSE) un valor de



- Solo se considera necesario comunicar la presencia de no conformidad cuando se detecta una cantidad de defectos fuera de los límites de control, por lo que se excluyen otros análisis que identifican causas asignables que pueden afectar la estabilidad del proceso. Para estas anomalías no se indican acciones correctivas.
- Aunque el resultado de la inspección se registra como cantidad de defectos, se indica calcular el porcentaje defectuoso, sin aclarar la utilidad de este nuevo parámetro, ni su relación con la frecuencia de muestreo.

Análisis retrospectivo del comportamiento de indicadores indirectos de la calidad del proceso

En la figura 1 se observa el comportamiento de las quejas, mientras que en las tablas 1 y 2 se resumen los principales resultados obtenidos en el análisis de cada parámetro por defecto y formato de envase relativos al control del proceso y el análisis de capacidad en la etapa de diagnóstico.



1: Etiqueta manchada; 2: Faltantes; 3: Etiquetas rotas;  
 4: Etiquetas ausentes; 5: Error en el vence; 6: Mezcla de etiquetas

**Figura 1. Diagramas de Pareto para el análisis retrospectivo del comportamiento de las quejas en el período 2011-2014. A-Quejas estratificadas según motivo y B-Quejas estratificadas según el origen.**

**Tabla 1. Resumen de los parámetros calculados para los gráficos de control tipo “c”, tipo “p” y del análisis de capacidad derivados del análisis retrospectivo de los defectos en una muestra representativa para el formato de envase de 15 mL**

<b>Defecto</b>	<b>LCS Gráfico “c”</b>	<b>LCS Gráfico “p”</b>	<b>Resultados del CEP</b>	<b>Análisis de capacidad (Ppk)</b>
EI	6,67	0,19	Bajo control	-0,03 (incapaz)
EP	5,48	0,15	Fuera de control	No procede
ED	4,37	0,12	Fuera de control	No procede
EM	4,00	0,11	Fuera de control	No procede

EI: Etiqueta inclinada; EP: Etiqueta plegada; ED: Etiqueta despegada por los bordes; EM: Etiqueta manchada; LCS: Límite de control superior; c: cantidad de defectos; p: porcentaje defectuoso; CEP: Control estadístico del proceso; PpK: índice de capacidad

**Tabla 2. Resumen de los parámetros calculados para los gráficos de control tipo “c”, tipo “p” y del análisis de capacidad derivados del análisis retrospectivo de los defectos en una muestra representativa para el formato de envase de 125 mL**

<b>Defecto</b>	<b>LCS Gráfico “c”</b>	<b>LCS Gráfico “p”</b>	<b>Resultados del CEP</b>	<b>Análisis de capacidad (Ppk)</b>
EI	6,75	0,19	Bajo control	-0,05 (incapaz)
EP	5,15	0,15	Bajo control	-0,33 (incapaz)
ED	4,71	0,13	Fuera de control	No procede
EM	4,87	0,14	Fuera de control	No procede

EI: Etiqueta inclinada; EP: Etiqueta plegada; ED: Etiqueta despegada por los bordes; EM: Etiqueta manchada; LCS: Límite de control superior; c: cantidad de defectos; p: porcentaje defectuoso; CEP: Control estadístico del proceso; PpK: índice de capacidad

Definición de la estrategia para llevar a cabo la implementación del control estadístico del proceso de etiquetado y envase de diagnosticadores:

La metodología incluyó los siguientes pasos:

1. Recopilar nuevos datos en cantidad suficiente para aplicar el control estadístico del proceso (CEP).



2. Construir gráficos de control patrones tipo “c” y tipo “p” por atributo de calidad y formato de envase para calcular los límites de control del proceso.
3. Proponer un nuevo límite para el porcentaje defectuoso con alcance a todos los defectos evaluados.
4. Monitorear durante el control estadístico del proceso, el comportamiento de los atributos de calidad.
5. Realizar el análisis de capacidad del proceso para cada defecto a partir del nuevo límite de porcentaje defectuoso propuesto.

**Determinación de los límites de control del proceso y análisis de capacidad**

En las tablas 3 y 4 se resumen los resultados obtenidos para cada parámetro por defecto y formato de envase relativos al control del proceso y el análisis de capacidad al utilizar la nueva data correspondiente al año 2015, recopilada de forma prospectiva.

En las figuras 2 y 3 se representan los gráficos de control por atributo tipo “p” para cada formato de envase y defecto analizado. Todos los casos mostraron gráficos correspondientes a procesos bajo control estadístico. Un comportamiento similar se obtuvo para la cantidad de defectos (resultados no mostrados).

**Tabla 3. Resumen de los parámetros calculados para los gráficos de control tipo “c”, tipo “p” y del análisis de capacidad derivados del análisis prospectivo de los defectos en una muestra representativa para el formato de envase de 15 mL**

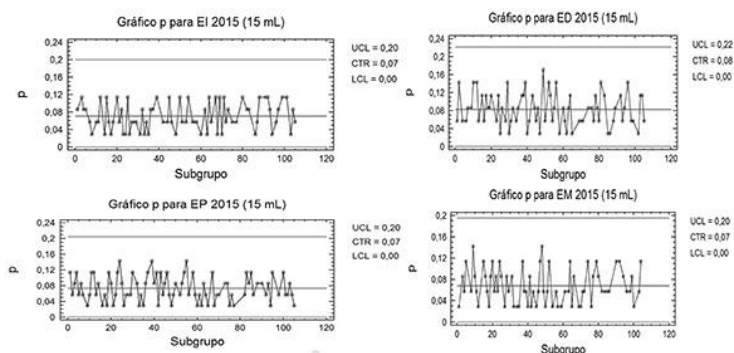
Defecto	LCS Gráfico “c”	LCS Gráfico “p”	Resultados del CEP	Análisis de capacidad (Ppk)
EI	7	0,20	Bajo control	-0,11 (incapaz)
EP	7	0,20	Bajo control	-0,13 (incapaz)
ED	8	0,22	Bajo control	-0,20 (incapaz)
EM	7	0,20	Bajo control	-0,08 (incapaz)

EI: Etiqueta inclinada; EP: Etiqueta plegada; ED: Etiqueta despegada por los bordes; EM: Etiqueta manchada; LCS: Límite de control superior; c: cantidad de defectos; p: porcentaje defectuoso; CEP: Control estadístico del proceso; PpK: índice de capacidad

**Tabla 4. Resumen de los parámetros calculados para los gráficos de control tipo “c”, tipo “p” y del análisis de capacidad derivados del análisis prospectivo de los defectos en una muestra representativa para el formato de envase de 125 mL**

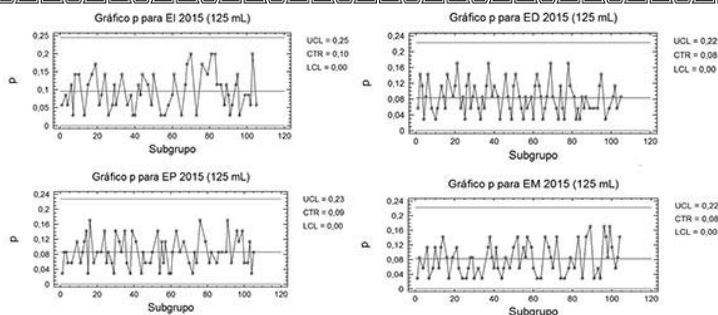
Defecto	LCS Gráfico “c”	LCS Gráfico “p”	Resultados del CEP	Análisis de capacidad (Ppk)
EI	9	0,25	Bajo control	-0,23 (incapaz)
EP	8	0,23	Bajo control	-0,21 (incapaz)
ED	8	0,22	Bajo control	-0,19 (incapaz)
EM	8	0,23	Bajo control	-0,18 (incapaz)

EI: Etiqueta inclinada; EP: Etiqueta plegada; ED: Etiqueta despegada por los bordes; EM: Etiqueta manchada; LCS: Límite de control superior; c: cantidad de defectos; p: porcentaje defectuoso; CEP: Control estadístico del proceso; PpK: índice de capacidad



*p*: porcentaje defectuoso, *UCL*: Límite de control superior,  
*CTR*: Línea central, *LCL*: Límite de control inferior

**Figura 2. Gráficos de control por atributo tipo “p” para el formato de envase 15 mL y los cuatro defectos evaluados: EI (etiqueta inclinada), ED (etiqueta despegada), EP (etiqueta plegada) y EM (etiqueta manchada) obtenidos con nuevos datos del 2015.**



*p*: porcentaje defectuoso, UCL: Límite de control superior,  
CTR: Línea central, LCL: Límite de control inferior

**Figura 3. Gráficos de control por atributo tipo “p” para el formato de envase 125 mL y los cuatro defectos evaluados: EI (etiqueta inclinada), ED (etiqueta despegada), EP (etiqueta plegada) y EM (etiqueta manchada) obtenidos con nuevos datos del 2015.**

Independientemente de que todos los procesos estuvieron bajo control, ninguno fue capaz de cumplir con las especificaciones anteriormente establecidas en la Empresa de LSE=0,06 para el porcentaje defectuoso (tablas 4 y 5), ya que los valores de Ppk < 1,33; es decir, la variabilidad natural inherente a estos procesos controlados superó la tolerancia establecida de 0 – 0,06 para el porcentaje defectuoso “p”.

En el caso de la cantidad de defectos no se refiere ningún límite en el PNO de la empresa. Se obtuvo un valor de Límite superior de control (LCS) igual a 8 defectos en el 50 % de la muestra analizada, o incluso inferior, igual a siete. Solo para la EI, en el formato de 125 mL, se excedió este valor (LSE=9). A partir del comportamiento observado se definió un nuevo LSE=0,23 para el porcentaje defectuoso y LSE=8 para la cantidad de defectos.

**Discusión**

Los aspectos identificados como brechas en la revisión de la información documentada disponible, reflejaron la necesidad de actualizar el procedimiento, en aras de completar todos los aspectos que debe incluir un correcto proceso de inspección al etiquetado y envase. Se debe prestar especial énfasis a la metodología para construir e interpretar correctamente los gráficos de control por atributos, de modo que no se omita información relevante para la toma de acciones correctivas. En este caso se encontraron las causas asignables que se pueden presentar aun cuando todos los puntos estuvieran dentro de los límites de control; por lo que fue imprescindible recomendar la inclusión de estos elementos en la nueva metodología. Además, se debe justificar la selección de los defectos a analizar teniendo en cuenta su criticidad y su comportamiento histórico, aspectos no

valorados con anterioridad.

Si bien los indicadores directos son ampliamente utilizados como parte del control de proceso (por ejemplo: cantidad de defectos), resulta preferible el uso de indicadores relativos (por ejemplo: porcentaje defectuoso). El análisis comparativo del proceso solo se puede realizar a través de los indicadores relativos, ya que estos permiten evaluar si un proceso evolucionó satisfactoriamente (mejora), se encuentra estancado o empeora (**Martín C, 2003**). A su vez, para estimar la capacidad de un proceso a partir de la medición de atributos, la definición de los límites del proceso requiere de indicadores independientes del período analizado. Por esta razón resulta imprescindible definir la metodología para estimar correctamente el porcentaje defectuoso, teniendo en cuenta las condiciones reales en que operan los procesos a controlar.

Al analizar la apariencia del Diagrama de Pareto, se constató que no se cumplió el principio de 80-20, al representar las quejas según su motivo. Los resultados se asocian a una excesiva estratificación de los datos, ya que 14 de 18 quejas recibidas estuvieron relacionadas con la etiqueta, representando el 77,7% de las causas. Al estratificar los motivos de las quejas por su origen se encontró un 83,33% asociado a problemas del etiquetado o rótulo; el resto (16,67%) fue debido a problemas del envase secundario y ninguna queja se asoció al envase primario. De ahí que se conviertan en una prioridad para cualquier proyecto de mejora que se realice, un estricto control durante el proceso de etiquetado de diagnosticadores por el impacto en la calidad de estas producciones. La mayor contribución a las quejas la tuvo el defecto etiqueta manchada. A partir de la nueva estratificación, se confirmó el cumplimiento del principio de Pareto, ya que se observó una amplia contribución de problemas relacionados con el etiquetado o rótulo, los cuales fueron responsables de aproximadamente el 80% de las quejas.

De forma general para el defecto etiqueta inclinada (EI) en ambos formatos (15 y 125 mL) se mostró un patrón gráfico típico de un proceso controlado (Tablas 1 y 2), sin puntos fuera de los límites ni zonas representativas de falta de aleatoriedad. Sin embargo, los procesos fueron incapaces de cumplir con la especificación para porcentaje defectuoso de  $p = 0,06$ ; mostrando histogramas atípicos. Estos resultados se relacionaron con la mayor variabilidad para la cantidad de defectos “c” y para el porcentaje defectuoso “p” detectados en el período 2011-2014, respecto a los demás atributos de calidad analizados.

El análisis de la etiqueta plegada (EP) solo dio procesos controlados para el formato de 125 mL. Por esta razón, procedió llevar a cabo el análisis de capacidad en este caso. Sin embargo, como Ppk fue menor de 1,33; el proceso fue incapaz de cumplir con la especificación establecida para “p”, reflejando nuevamente un comportamiento atípico en el histograma.

Para la etiqueta despegada (ED), el proceso fue descontrolado debido a la presencia de causas

asignables, las cuales se reflejaron en el comportamiento no aleatorio que presentaron los gráficos, siendo el peor caso el año 2011. En ambos formatos los procesos fuera de control impidieron la realización del análisis de capacidad. Un comportamiento similar se obtuvo para el defecto etiqueta manchada (EM). Estos dos defectos fueron los que mostraron una menor variabilidad con rangos de variación ligeramente inferiores para el formato de 15 mL.

La falta de ajuste de los resultados experimentales que derivaron del análisis retrospectivo al límite predeterminado para el porcentaje defectuoso, indicaron la importancia de recalcular este límite a partir de muestras representativas que reflejen el comportamiento real de los procesos en estudio según las condiciones de operación que se presentan en la Empresa de Producción de Biológicos “Carlos J. Finlay”.

La metodología propuesta permitió reunir de forma prospectiva, una data suficientemente amplia para construir los gráficos de control patrones, y estimar según los resultados obtenidos, los nuevos rangos de tolerancia para “c” y “p”. La variabilidad observada durante el año 2015 fue representativa de la variación en que operan los procesos de etiquetado. No se detectaron causas asignables que reflejaran patrones típicos de falta de aleatoriedad, según las reglas de interpretación aplicadas. La existencia de procesos bajo control estadístico permitió evaluar su capacidad. Sin embargo, se demostró que para ambos formatos de envase: 15 y 125 mL; la tolerancia establecida en el PNO era muy estrecha, por lo que el 100 % de los casos dio índices  $Ppk < 1,33$ . Estos resultados sirvieron de base para proponer la ampliación de las tolerancias, en base a la variabilidad observada en los cuatro defectos del etiquetado, a un rango más amplio. Para el tamaño de muestra recomendado en cada inspección, es posible registrar hasta ocho defectos por inspección, lo cual representa aproximadamente un 0,23 % de porcentaje defectuoso. Este valor se consideró apropiado teniendo en cuenta que los defectos evaluados solo afectan la calidad percibida de los diagnosticadores.

### Literatura citada

1. ONN. NC 376. Terminología sobre laboratorios clínicos y diagnosticadores. 2004.
2. CEDMED, Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos. Regulación No. 3-1995. Buenas prácticas de laboratorio clínico. 1995: 1
3. CEDMED, Centro para el control estatal de medicamentos, equipos y dispositivos médicos. Regulación No. 50-2012. Clases de riesgo de los diagnosticadores. 2012: 3-4
4. ISO 9001. Sistemas de gestión de la calidad-Requisitos [traducción oficial]. 2015
5. Suárez Y. Calidad en la industria farmacéutica. Editorial universitaria Félix Valera. La Habana, Cuba. [ISBN 978-959-07-1729-1], 2013: 169-86



6. Martín C. Conferencia “Control de calidad”. En: Maestría en Normas de Correcta Fabricación en la industria farmacéutica. EOI-América / Escuela Superior de la Industria Básica, Cuba, 2003

