



Instituto Nacional
de Salud Pública



INSP

**Instituto Nacional de Salud Pública
Escuela de Salud Pública**

BIRMEX

Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD CON ÁREA DE
CONCENTRACIÓN EN VACUNOLOGÍA**

Evaluación del impacto en el proceso de formulación y acondicionamiento de la vacuna Td antes y después de la implementación de un sistema semiautomatizado de limpieza y esterilización para los biorreactores de formulación y transferencia.

T E S I S

Que para obtener el grado de Maestro en Ciencias de la Salud con
Área de Concentración en Vacunología

PRESENTA:

QBP Abel Figueroa Solano

Directora de Tesis:

Dra. Ma. Eugenia Jiménez Corona

Asesores:

**M. en C. Guadalupe Velázquez Arcos
Candidato a M. en C. Antonio Sánchez Sánchez**

México, D.F, Febrero de 2013

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por darme el don de la vida.

A la Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) por brindarme la oportunidad de cursar este posgrado.

A los Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S. A. de C. V. (BIRMEX) por contribuir a la realización de esta Maestría.

Al director general de Birmex, Dr Samuel Ponce de León Rosales por su autorización para la realización de este programa de estudios.

A mi directora de tesis, la Dra. Ma. Eugenia Jiménez Corona, por su apoyo científico y paciencia para la realización de este trabajo.

A la coordinadora de este programa de estudios de posgrado del INSP, Dra. Gabriela Echaniz Avilés por sus conocimientos y apoyo a lo largo de este programa de estudios.

A mis sinodales, el Dr. Mario González Pacheco, M. en C. Maribel Esparza Robles, M. en C. Marcos Francisco Villanueva Hernández y Dra. Ana Burguete García por su tiempo, comentarios y sugerencias para la realización de este trabajo.

A mis asesores, el Candidato a M. en C. Antonio Sánchez Sánchez y la M. en C. Guadalupe Velázquez Arcos, por su apoyo, asesoría y su tiempo para la realización de este trabajo.

DEDICATORIAS:

Dedico este trabajo a mis padres a quienes agradezco su apoyo, consejos y ejemplo a lo largo de mi vida.

En especial a mi esposa Melis por su apoyo incondicional en todo momento para poder realizar este trabajo.

A mis hijos Mayi y Dani para motivarlos a continuar y terminar sus estudios.

A mi hermano Javier por su tiempo y valiosa asesoría en el área de Bioestadística y Metodologías de la Investigación.

A mis hermanos Víctor y Raquel quienes me han compartido sus experiencias y conocimientos.

A mis compañeros de generación, por su grata compañía y experiencia a lo largo de esta Maestría.

INDICE

	CAPITULOS	PÁGINA
I.	Resumen	7
II.	Introducción	8
III.	Producción de Vacunas	9
IV.	Planteamiento del problema	21
V.	Justificación	23
VI.	Objetivo general	24
VII.	Objetivos específicos	24
VIII.	Hipótesis	24
IX.	Materiales y métodos	24
a.	Universo de estudio	25
b.	Selección y tamaño de muestra	25
c.	Tipo de estudio	25
d.	Criterios de selección	25
e.	Definición de variables	25
f.	Operacionalización de las variables	26
g.	Métodos de recolección de información	27
h.	Métodos de registro y procesamiento (Análisis estadístico)	27
X.	Aspectos Bioéticos	28
XI.	Logística	28
XII.	Resultados	28
XIII.	Discusión	45
XIV.	Conclusiones	46
XV.	Referencias bibliográficas	47

INDICE DE DIAGRAMAS, FIGURAS, GRÁFICOS Y TABLAS

	DIAGRAMAS	PÁGINA
Diagrama No.1	Etapas de la fabricación de la vacuna Td Adulto y su interrelación con las áreas de Control de Calidad.	11
Diagrama No.2	Etapas de producción del Toxoide Diftérico a granel	13
Diagrama No.3	Etapas de producción del Toxoide Tetánico a granel	15
Diagrama No.4	Etapas de Formulación y Acondicionamiento de la vacuna Td Adulto	16

FIGURAS

Figura No.1	Tanque mezclador para vacuna Td Adulto	19
Figura No.2	Biorreactor para formulación de vacuna Td Adulto	19
Figura No.3	Vacuna Td Adulto almacenada en cámara fría	20
Figura No.4	Envase manual de vacuna Td Adulto	21
Figura No.5	Llenadora semiautomática	23

GRÁFICOS

Gráfica No.1	Gráfica del porcentaje de frascos rechazados con respecto al año de fabricación	32
Gráfica No.2	Gráfica de líneas del porcentaje de frascos rechazados con respecto al año de fabricación	33
Gráfica No.3	Gráfica para determinar la pendiente del porcentaje de frascos rechazados con respecto al año de fabricación	33
Gráfica No.4	Porcentaje de frascos rechazados por las diferentes causas en el período 2003-2008	34
Gráfica No.5	Porcentaje de frascos rechazados de acuerdo a causa de rechazo y año de fabricación	35
Gráfica No.6	Gráfica de cajas (Boxplot) para el porcentaje de rechazo de acuerdo al método de envase empleado	37

Gráfica No.7	Porcentaje promedio de frascos rechazados por método de envase (Manual, Mixto, Semiautomático) y año de fabricación	38
Gráfica No.8	Histograma del porcentaje de frascos rechazados por el método manual	39
Gráfica No.9	Histograma del porcentaje de frascos rechazados por el método de envase mixto	40
Gráfica No.10	Histograma del porcentaje promedio de frascos rechazados por el método de envase semiautomático	41
Gráfica No.11	Gráfica de caja mostrando los resultados de la variable de estudio obtenidos al aplicar la prueba estadística de U. de Mann-Whitney	44

TABLAS

Tabla No.1	Fases de la investigación de una vacuna	9
Tabla No.2	Cronograma de cambios en el equipamiento para la Formulación y Acondicionamiento de la vacuna Td Adulto	18
Tabla No.3	Operacionalización de las variables	26
Tabla No.4	Total de lotes fabricados, frascos revisados, frascos rechazados y porcentaje de frascos rechazados de vacuna Td Adulto período 2001-2008	28
Tabla No.5	Estadística descriptiva de frascos de vacuna Td revisados durante el período 2001-2008	29
Tabla No.6	Estadística descriptiva de la variable frascos rechazados	30
Tabla No.7	Estadística descriptiva de la variable frascos rechazados en porcentaje	31
Tabla No.8	Estadística descriptiva del porcentaje de frascos rechazados de acuerdo al método de envase	36
Tabla No.9	Resultados de las pruebas estadísticas para Normalidad	42
Tabla No.10	Resultados de la prueba estadística de Kruscal-Wallis	43
Tabla No.11	Resultados de la prueba estadística de U. de Mann-Whitney	43

SIGLAS:

BPF: Buenas Prácticas de Fabricación

CIP: Cleaning in place

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

D.E.: Desviación estándar

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

h: Horas

L: Litros

Lf: Límite de Floculación

mL: mililitros

O.M.S.: Organización Mundial de la Salud

pH: Potencial de iones hidrógeno

r.p.m: Revoluciones por minuto

Td: Toxoides tetánico y diftérico

I. Resumen

La demanda de biológicos está aumentando debido al incremento de la población y por consiguiente un mayor grupo de personas se exponen a muchas enfermedades.

La vacunación constituye uno de los medios más directos, efectivos y económicos con el que cuenta un país para mejorar la salud de su población.

Birmex es una empresa comprometida con la salud de la población mexicana al desarrollar, fabricar, comercializar y distribuir biológicos (como vacunas y faboterápicos) para el bienestar de la comunidad.

En Birmex la fabricación de la vacuna Td se ha llevado a cabo desde los años 70s utilizando dos toxoides como materia prima, el toxoide tetánico y el toxoide diftérico, empleando instalaciones y equipos como tanques mezcladores para su formulación, que cumplían con las especificaciones requeridas por la normatividad aplicable en su momento, así mismo se utilizaron envasadoras y engargoladoras (manuales) para el acondicionamiento de esta vacuna, sin embargo con el paso del tiempo, los requisitos para la producción de estos biológicos cada vez son más estrictos conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación las cuales están apegadas al nuevo marco regulatorio que indica la NOM-059-SSA1-2006. En apego a esta normatividad, se hizo necesario implementar cambios en los procesos de formulación y acondicionamiento de la vacuna Td los cuales iniciaron desde los años 80s y el último cambio se realizó en el año 2005. Estos cambios consistieron en sustituir los tanques mezcladores (en los cuales no se tenía un completo control de los parámetros de operación) por reactores de acero inoxidable (con el control de sus parámetros de operación) para la formulación de vacuna Td Adulto; el reemplazo de la máquina lavadora de viales; la sustitución del equipo para la esterilización/despirogenización de los mismos y el reemplazo de la máquinas tanto para el envasado aséptico y engargolado de la vacuna Td de forma manual a otras semiautomáticas.

El presente trabajo evaluó el impacto que tuvo la implementación de los nuevos equipos en la formulación y acondicionamiento de la vacuna Td en el porcentaje de producto rechazado, debido al control de las diferentes causas que originaban su rechazo por defectos en la fabricación. A partir del año 2005 se clasificó el producto rechazado (por defecto en la fabricación), encontrándose 6 diferentes causas de pérdida de producto, de las cuales la presencia de partículas en el producto

terminado fue la causa más importante durante el periodo de estudio (2001-2008). Además se estimó una disminución de tres punto noventa y cinco unidades el porcentaje de rechazo de viales por la implementación de la máquina envasadora semiautomática.

El presente trabajo se realizó bajo un diseño retrospectivo, dado que en el momento que se efectuó el análisis estadístico de la base de datos, no se contaba en el Instituto Nacional de Higiene aún con los biorreactores de formulación modificados, el biorreactor de transferencia, unidad CIP, envasadora y engargoladora automáticas instaladas, equipos necesarios para la formulación y acondicionamiento de los lotes de vacuna Td Adulto que formarían parte de la base de datos prospectiva.

II. Introducción

Las vacunas se han desarrollado y empleado para mejorar la calidad y esperanza de vida de los seres humanos. Actualmente la mayoría de las vacunas están dirigidas a la prevención de enfermedades infecciosas. La vacunación tiene como objetivo inducir una respuesta inmune que resulte protectora y sea similar en magnitud y duración a la que se genera frente a una infección natural al estimular al sistema inmune adaptativo. Esto se logra incluyendo en la formulación de la misma el o los antígenos, un adyuvante y/o un conservador o estabilizador según se requiera. ^(1,2)

El desarrollo de las vacunas es costoso y complejo, incluye una serie de ensayos preclínicos, en modelos animales y posteriormente una serie de ensayos clínicos en humanos, que incluyen las fases I, II, III, para su registro (y comercialización) y por último la fase IV (vigilancia pos comercialización) para evaluar su seguridad y eficacia, en la tabla No.1 se muestran las fases de investigación de una vacuna.

De todas las vacunas candidato que se desarrollan en investigación, muchas fallan en alguna de las etapas de desarrollo de la misma, ya sea a nivel experimental, a nivel de ensayos preclínicos o bien durante alguna de las fases de los ensayos clínicos. Por otro lado, también se requiere durante su desarrollo, la intervención de un grupo de ingenieros para el diseño de la planta productora del biológico al mismo tiempo que la participación coordinada de científicos en el área microbiológica y farmacéutica. ⁽²⁾

En la tabla No.1 se muestran las fases de investigación de una vacuna.

Tabla No 1. Fases de la investigación de una vacuna

INVESTIGACIÓN BÁSICA	
ESTUDIOS PRECLÍNICOS (Modelos animales)	
Estudios Clínicos	FASE I (Toxigenicidad, 5-20 voluntarios)
	FASE II (Seguridad e Inmunogenicidad, >50 individuos)
	FASE III (Eficacia a pequeña escala, >200 individuos)
Registro (Vacuna licenciada)	
Estudios Fase IV (Eficacia a gran escala) > 1000 individuos	Farmacovigilancia post-comercialización
	Farmacovigilancia intensiva

III. Producción de vacunas

La producción de vacunas está conformada por dos etapas, la primera consiste de un conjunto de actividades encaminadas a la obtención de los antígenos como producto a granel, las cuales dependen de la naturaleza del mismo, trátase de una bacteria, un virus ya sea atenuado o inactivado o bien una fracción ó un metabolito del microorganismo y la segunda etapa consiste en la obtención del producto final o su forma farmacéutica. ^(3, 4)

La 1ª etapa está integrada por las siguientes subetapas:

- Conservación de los microorganismos
- Preparación de inóculos
- Cultivo en gran escala
- Inactivación o destoxificación
- Estandarización del granel concentrado

La 2ª etapa está integrada a su vez por 3 subetapas: ⁽³⁾

- Formulación

-Acondicionamiento

-Almacenamiento y Control del producto final (red de frío)

La vacuna Td (Toxoides Tetánico y Diftérico-Td Adulto) es un inyectable indicado para la inmunización activa contra dos enfermedades: la Difteria y el Tétanos, con una eficacia mayor al 80 % con la administración de dos o más dosis. Esta vacuna se fabrica a partir de dos cepas toxigénicas de Corynebacterium diphtheriae y Clostridium tetani, cuyas exotoxinas son destoxificadas por medios químicos para obtener los toxoides respectivos sin actividad toxigénica pero conservando su actividad inmunogénica.

En el caso de la vacuna Toxoides Tetánico y Diftérico Td (Adulto) ésta se formula cumpliendo las especificaciones de la FEUM 10ª edición 2011, con 3-5 Lf/dosis de toxoide diftérico concentrado, con 10-20 Lf/dosis de toxoide tetánico concentrado, tiomersal como conservador y gel de hidróxido de aluminio como adyuvante. Una vez formulada esta vacuna debe cumplir con las pruebas de control de calidad indicadas en la Farmacopea mexicana vigente, las cuales dependiendo de la etapa de fabricación en que se encuentre el biológico, son las que se realizan; y que a continuación se mencionan:

GRANEL:

- Potencia en fracción tetánica
- Potencia en fracción diftérica
- Prueba de esterilidad
- Inocuidad (seguridad)

ENVASE FINAL

- Prueba de esterilidad
- Inocuidad en ratón
- Inocuidad en cobayo
- Identidad

Cabe mencionar que en cada una de las etapas de fabricación de una vacuna se establece un control de proceso y un control de calidad, cuyo objetivo es garantizar que la vacuna sea segura y eficaz, para llevar al consumidor una vacuna inocua,

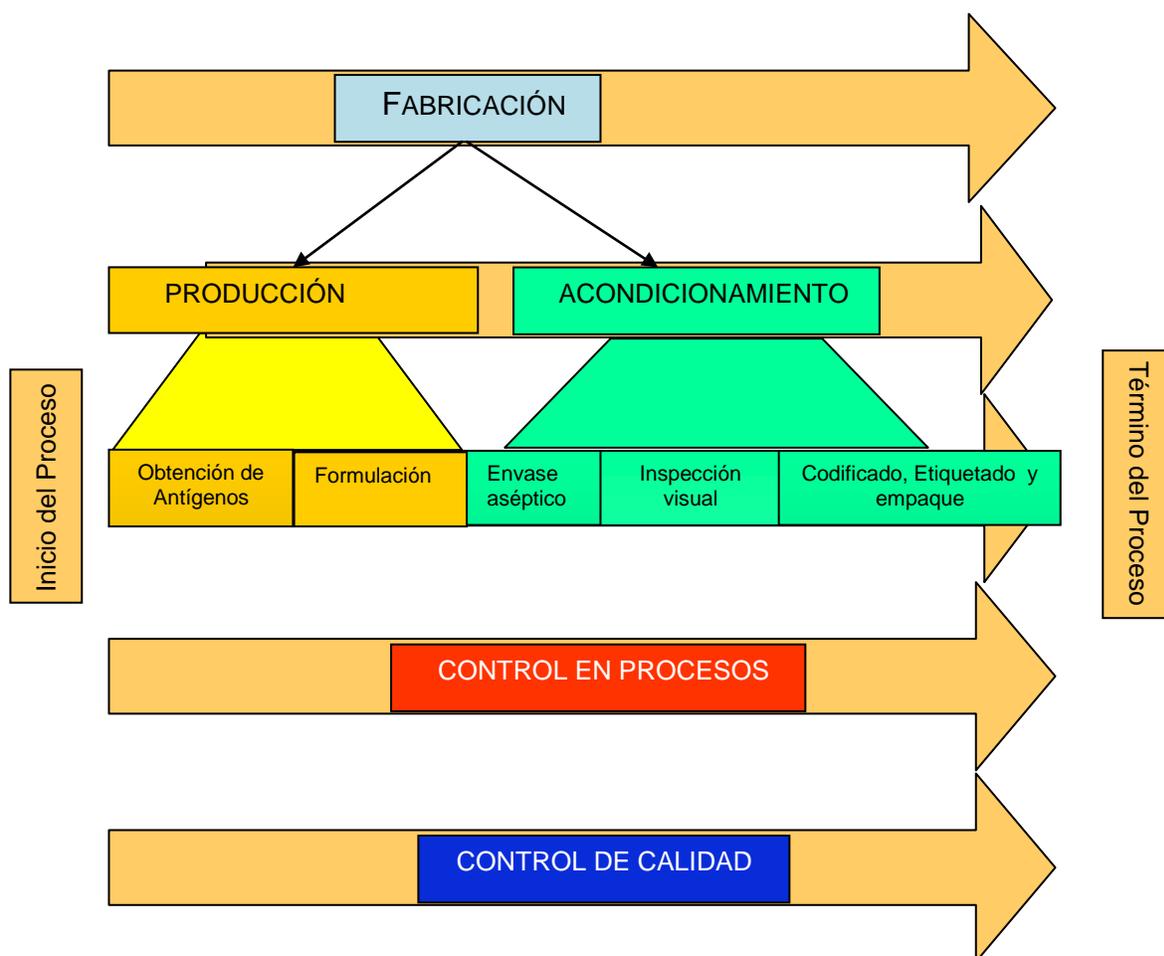
potente y efectiva en todos y cada uno de los lotes de producción (consistencia de producción).

Esta normatividad propone llevar tres tipos de controles durante la producción de biológicos y vacunas:

- Control de Proceso
- Control de Calidad interno
- Control de Calidad externo

A continuación se muestra la interrelación existente entre las diferentes áreas de Producción y Control de Calidad para la fabricación de la vacuna Td Adulto, ver diagrama No. 1.

Diagrama No. 1 Etapas de la fabricación de la vacuna Td Adulto y su interrelación con las áreas de Control de Calidad.



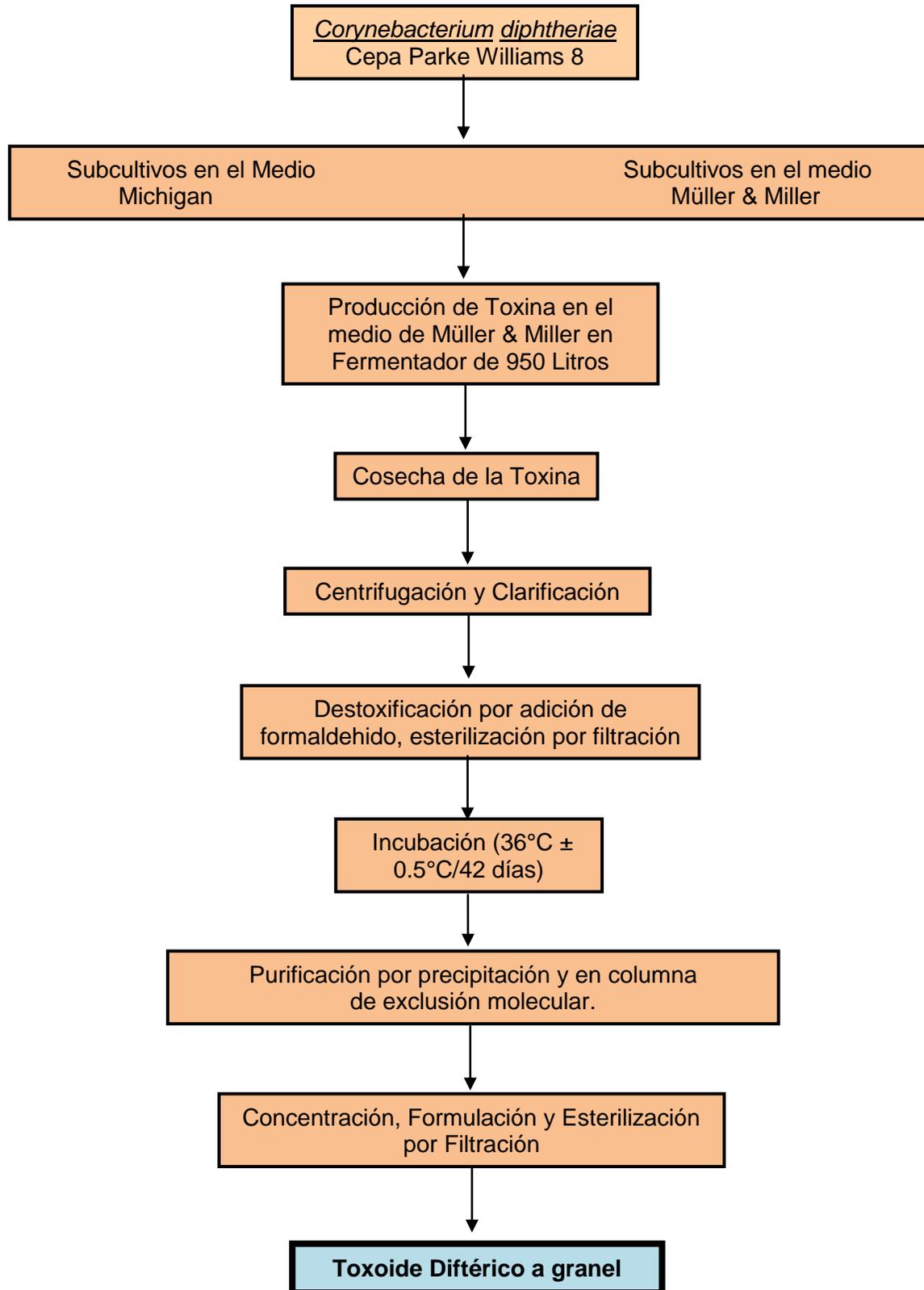
Las áreas destinadas a la producción de biológicos deben ser especialmente diseñadas de acuerdo a la normatividad (NOM-059-SSA1-2006) y deben contar con excelentes servicios de mantenimiento preventivo y correctivo a fin de mantener la continuidad de los procesos de fabricación. Dichas actividades dependen también de contar con personal calificado, materias primas de alta calidad así como una infraestructura y metodología científica y tecnológica apropiadas.⁽⁴⁾

La obtención de vacunas de alta calidad depende de que sean fabricadas conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF),⁽⁵⁾ las cuales están basadas en la NOM-059-SSA1-2006, buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, basándose en el principio de que la calidad se “construye” paso a paso durante todo el proceso de fabricación.⁽⁵⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado un conjunto de requerimientos mínimos de calidad para la producción de vacunas publicados en su serie de informes técnicos⁽⁶⁾

La vacuna Td Adulto es un biológico inyectable que contiene dos antígenos, el Toxoide Diftérico y el Toxoide Tetánico, el primero de ellos se fabrica en las instalaciones de Birmex a partir de la cepa Parke Williams 8, con la cual se realizan subcultivos en medio de Michigan y de Müller & Miller, a partir de estos, se siembra un fermentador de 950 litros con medio de Müller & Miller y se mantiene en condiciones de agitación como un cultivo sumergido, posteriormente se cosecha la toxina diftérica centrifugando el medio de cultivo y se clarifica por filtración. En seguida para su destoxificación se adiciona formaldehído, se esteriliza por filtración y se incuba a $36^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ durante 42 días, al finalizar este periodo, se toma una muestra y se verifica su completa destoxificación mediante la prueba de toxicidad residual. Al terminar este proceso se obtiene el toxoide diftérico, el cual se purifica mediante precipitación con sulfato de amonio y separación en columna cromatográfica de exclusión molecular y para finalizar se concentra, formula y se esteriliza por filtración.⁽⁷⁾ En el diagrama 2 se muestra de manera resumida las etapas para la producción del Toxoide Diftérico a granel.

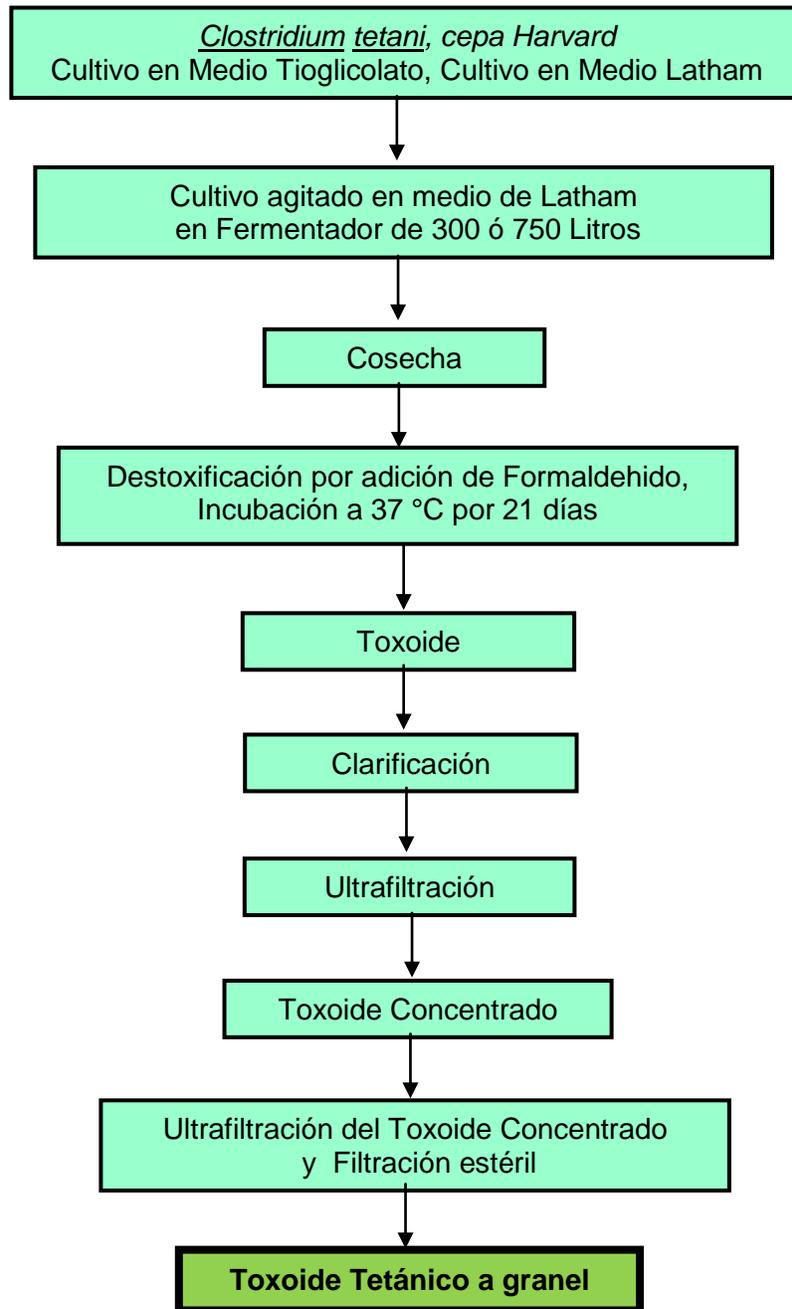
Diagrama No. 2 Etapas de producción del Toxoide Diftérico a granel



El 2º antígeno, el Toxoide Tetánico concentrado, se producía en el laboratorio de anaerobios del Instituto de Higiene desde los años 50s y no fue hasta los años 90s cuando este laboratorio entró en remodelación, razón por la cual comenzó a importarse de Indonesia. El laboratorio productor del toxoide, cumple con la certificación en buenas prácticas de fabricación de acuerdo a la OMS, razón por la cual la COFEPRIS autorizó su registro para ser utilizado en la fabricación de la vacuna Td Adulto en el Instituto Nacional de Higiene.

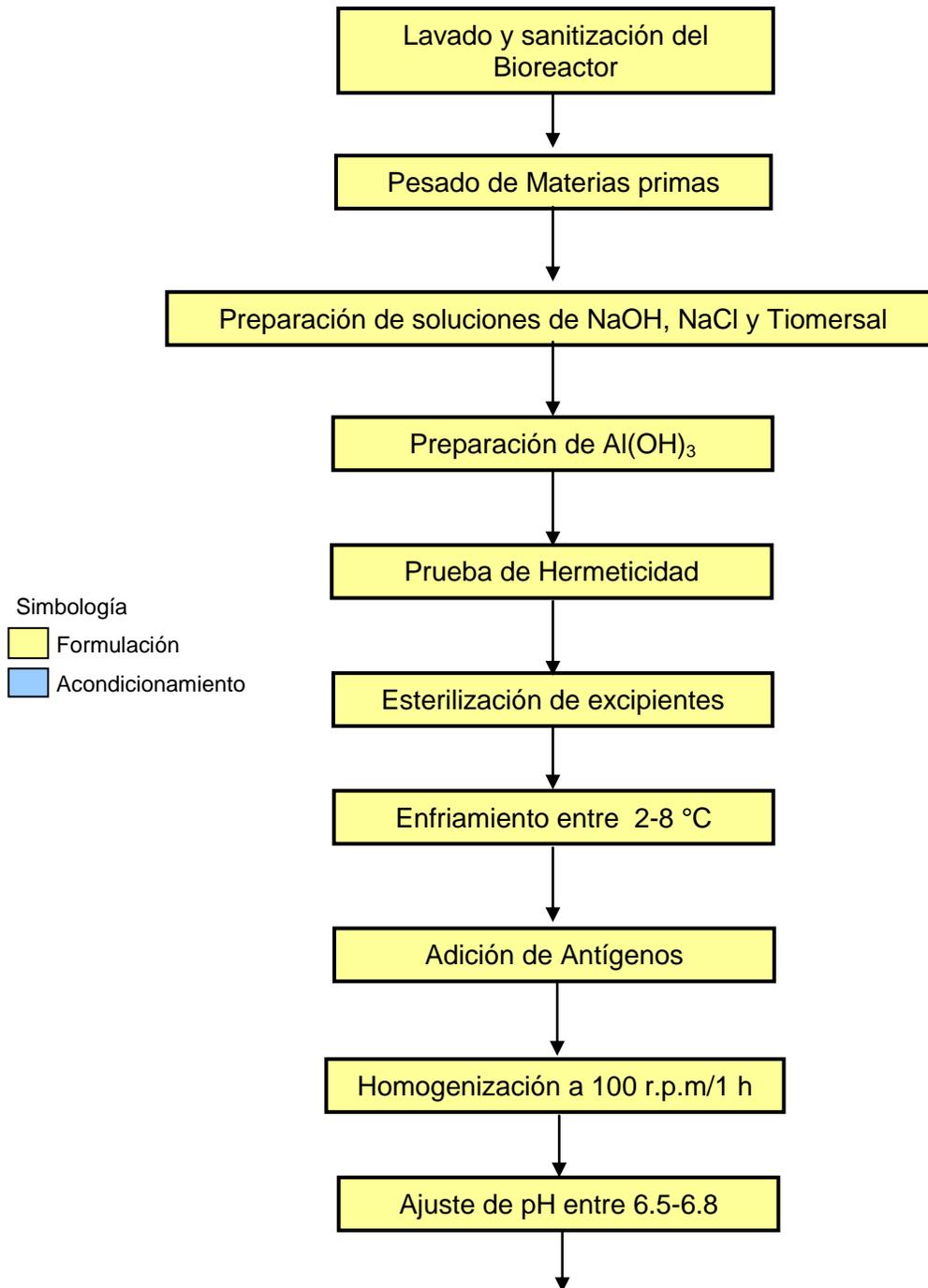
Este toxoide se obtiene también por cultivo agitado o sumergido en condiciones anaeróbicas, utilizando el sistema de lote semilla con la cepa toxigénica de *Clostridium tetani*. A continuación se muestra su producción en el diagrama 3.

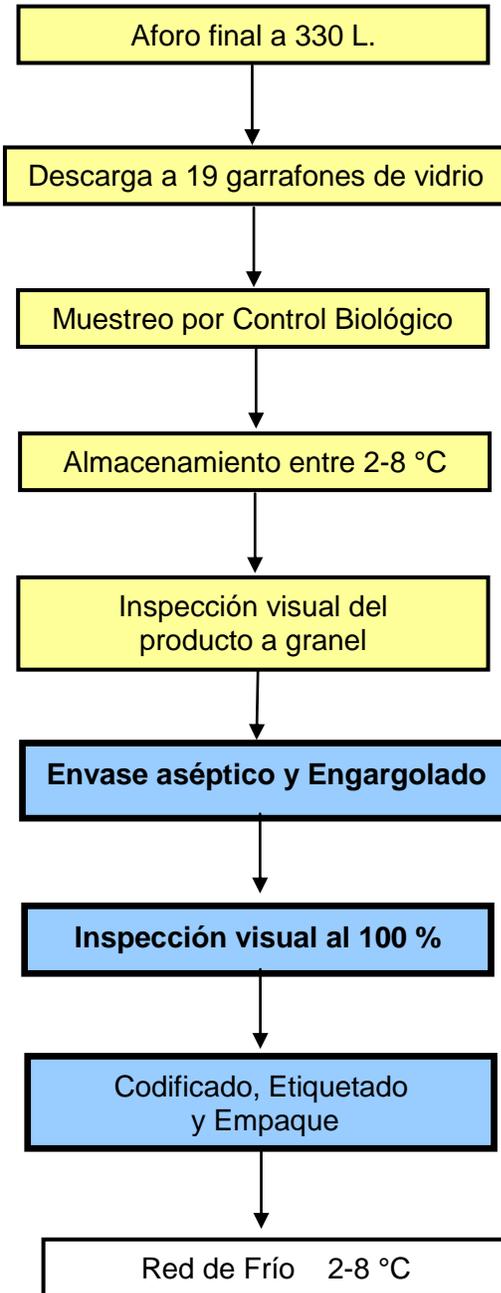
Diagrama No. 3 Etapas de producción del Toxoide Tetánico a granel



Una vez que se cuenta con los dos toxoides concentrados como materia prima se procede a iniciar la formulación a nivel de granel, para continuar con su acondicionamiento, ver diagrama 4.

Diagrama No. 4 Etapas de Formulación y Acondicionamiento de la vacuna Td Adulto





Las etapas de fabricación en las que se centra este estudio son el envase aséptico, el engargolado y la inspección visual.

La formulación y acondicionamiento de la vacuna Td Adulto fabricada en el Instituto Nacional de Higiene ha presentado cambios en el equipamiento para realizar estas etapas, ver tabla No. 2.

**Tabla No. 2 Cronograma de cambios en el equipamiento para la
Formulación y Acondicionamiento de la vacuna Td Adulto**

AÑOS	LAVADO DE TANQUES O REACTORES	EQUIPO PARA FORMULACIÓN	LAVADO DE FRASCO VIAL	ESTERILIZACIÓN DE VIALES	MÉTODO DE ENVASE ASÉPTICO
70s	Manual	Tanques mezcladores	Lavadora manual (Máquina Rota)	Esterilización de viales en Horno	Manual (Máquina Brewer)
80s	Manual	Tanques mezcladores	Lavadora semiautomática (Makinfarma)	Esterilización de viales en Horno	Manual (Máquina Brewer)
90s	Manual	Tanques mezcladores	Lavadora semiautomática (Giovani-Bonoto)	Esterilización de viales en Horno Caisa	Manual (Máquina Brewer)
2000-2008	Manual	Tanques mezcladores (2000) Reactores (2001-2008)	Lavadora automática (Neri)	Esterilización de viales en Horno Caisa Despirogenización de viales en el Túnel Neri	Manual (2000-2004) Mixto (2005) Semiautomático (2006-2008) (Mar-Italia)

Estos cambios se han presentado desde los años 70s, 80s, 90s y período 2000-2008 en la metodologías para el lavado de los frascos viales, su esterilización/despirogenización, el método para el envase aséptico de la vacuna y el empleo de reactores para la formulación de la misma en sustitución de tanques mezcladores; todos estos cambios han impactado de forma positiva en el descenso del rechazo de producto.

Desde un principio cada lote de producto se ha inspeccionado al 100 % y los viales rechazados por defectos en su proceso de fabricación se separan y se calcula su rendimiento. La captura de esta información en un formato electrónico inició a partir del año 2001 y desde el año 2003 comenzó la clasificación del producto rechazado.

En el Instituto Nacional de Higiene el acondicionamiento de la vacuna Td se iniciaba dosificando el biológico en viales despirogenizados usando una metodología manual.

En este trabajo se demostró como la introducción de una nueva metodología para llevar a cabo el envase aséptico de la vacuna Td Adulto (máquina envasadora semiautomática), impactó significativamente en el descenso del porcentaje de producto rechazado sobre todo por presencia de partículas extrañas al producto.

Para el proceso de formulación de la vacuna Td Adulto, el Instituto Nacional de Higiene ha utilizado desde los años setenta tanques mezcladores, ver figura 1.



Fig. No.1 Tanque mezclador para vacuna Td Adulto

Los requisitos cada vez más estrictos de las Buenas Prácticas de Fabricación hicieron necesario implementar cambios, al sustituir los tanques mezcladores por bioreactores de acero inoxidable con acabado tipo espejo ^(7, 8) (obtenido por un pulido especial del acero) al igual que los servicios que los alimentan con la finalidad de asegurar la calidad microbiológica del proceso, ver figura 2.

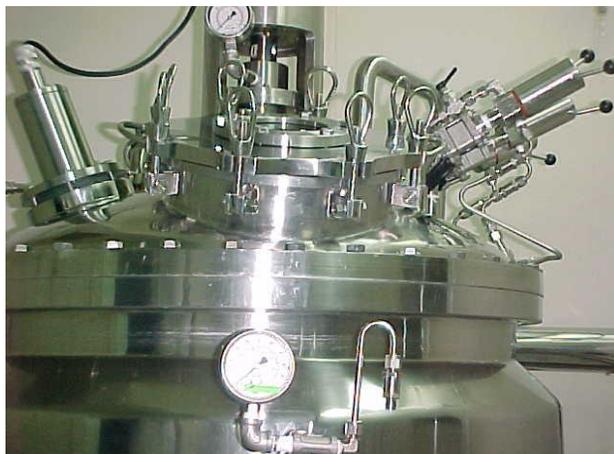


Fig. No. 2 Biorreactor para Formulación de vacuna Td Adulto

Para el proceso de Formulación de vacuna Td Adulto se lleva a cabo el pesado de materias primas (NaCl, tiomersal y agua para fabricación de inyectables), su disolución, la mezcla de ellos con el gel de hidróxido de aluminio para esterilizarlos por calor húmedo. Una vez cubierto este punto se procede al enfriamiento de los excipientes hasta una temperatura entre 2-8 °C con agitación constante.

A continuación se adicionan uno a uno los Toxoides Tetánico y Diftérico en condiciones asépticas, se deja en agitación durante 1 hora para permitir la adsorción de los toxoides al adyuvante, se realiza un ajuste de pH entre 6.5-6.8 y se afora a 330 L. Una vez formulado el granel de la vacuna Td Adulto, éste se dosifica en garrafones estériles conteniendo volumen de 17.3 L cada uno bajo un flujo laminar, cada garrafón obtenido es muestreado por Control de Calidad y finalmente son almacenados en cámara fría, ver figura 3.



Fig. No. 3 Vacuna Td Adulto almacenada en cámara fría

Después de la formulación del granel, se continúa con el proceso de acondicionamiento de la vacuna Td, mediante el envase aséptico, ambas etapas críticas, razón por la cual se realizan bajo flujo laminar con filtros absolutos HEPA (High Efficiency Particulate Air), con eficiencia del 99.997 %.

Para el proceso de envase aséptico manual los viales eran despirogenizados con calor seco colocados en charolas de acero inoxidable dentro de un horno, el tapón de clorobutilo y la retapa de aluminio se esterilizaban por calor húmedo.

Dentro de un área aséptica y con ayuda de una pequeña llenadora manual marca Brewer se llevaba a cabo el envasado aséptico de la vacuna Td Adulto, ver figura 4.



Fig. No. 4 Envase manual de vacuna Td Adulto

El producto envasado era transportado hacia el área de engargolado en donde se le colocaba la retapa de aluminio para asegurar el cierre hermético. Una vez finalizada esta etapa del proceso, el producto pasaba a campanas de revisión para su inspección visual al 100 % en donde era separado el producto rechazado del aceptado; finalmente todo el producto era contabilizado y se calculaba su rendimiento, toda esta información se capturaba en la orden de acondicionamiento de cada lote de fabricación.

IV. Planteamiento del problema

Durante las décadas de los años 70s, 80s, 90s y el periodo 2000- 2008 en el Instituto Nacional de Higiene se llevaron gradualmente cambios en las metodologías para la formulación, el envase y engargolado de la vacuna Td adulto al reemplazar los equipos que se usaban por otros más modernos y de mayor capacidad. Algo similar ocurrió con la lavadora de viales (envase primario) y el horno para despirogenizar los mismos. Todos estos cambios obedecieron a los requerimientos cada vez mayores por parte de la Autoridad Regulatoria Nacional (COFEPRIS) sobre la aplicación de las buenas prácticas de fabricación y a las pérdidas importantes que se tenían de esta vacuna como producto terminado por defectos de fabricación, tales como:

- Presencia de partículas
- Presencia de pelusa
- Presencia de vidrio
- Volumen de llenado fuera de especificación
- Retapa defectuosa
- Frasco roto o fisurado

Lo anterior llevó a las autoridades del Instituto Nacional de Higiene a tomar la decisión de clasificar las causas del rechazo de producto para identificar cual estaba impactando en mayor grado.

El reemplazo de los equipos antiguos utilizados en la producción y acondicionamiento de este inyectable, mejoró el rendimiento final obtenido para esta vacuna. Sin embargo, se desconocía en que magnitud lo había impactado y cuál de las diferentes causas de rechazo tuvo una mayor disminución con el cambio de estos equipos.

Como parte de una de las primeras remodelaciones que se llevó a cabo en el Departamento de Procesos Finales del Instituto Nacional de Higiene durante el año 1995, se adquirieron nuevos equipos farmacéuticos: Dos Bioreactores de acero inoxidable con acabado espejo para la formulación de vacuna Td Adulto, una llenadora semiautomática Mar-Italia (ver figura 5), dos engargoladoras automáticas, una lavadora de frascos y un túnel de despirogenización. Estos equipos se empezaron a utilizar en forma paulatina a partir del año 2000, y no fue hasta el año 2005 que se tomó la decisión de iniciar el uso de la llenadora semiautomática debido al alto porcentaje de rechazo que se tenía de vacuna Td Adulto sobre todo por la presencia de partículas. La implementación de este nuevo método de envase aséptico se fue introduciendo a lo largo del año 2005, razón por la cual a este año en particular se le denominó “envase mixto” ya que el acondicionamiento de los lotes fabricados en ese año se hizo combinando el envase manual con el semiautomático.



Fig. No.5 Llenadora semiautomática (Mar-Italia)

Esta llenadora se conectó a través de un disco alimentador a la lavadora de viales y túnel de despirogenización para el envase primario, en un sistema cerrado. Una vez que los viales son dosificados con ayuda de una banda transportadora llegan hasta un cabezal que les coloca el tapón de clorobutilo estéril, finalizada esta etapa, una banda transportadora lleva los viales hasta la engargoladora para colocarles la retapa de aluminio. Bajo estas condiciones el producto se encuentra listo para su inspección visual al 100 %.

Una forma de evaluar el impacto que tuvo la implementación de este nuevo método de envase aséptico semiautomático fue estimando el porcentaje de frascos rechazados.

Pregunta de investigación

¿En qué magnitud el empleo de la envasadora semiautomática ha modificado el porcentaje promedio de frascos rechazados en el acondicionamiento de la vacuna Td Adulto fabricada en el Instituto Nacional de Higiene?

V. Justificación

Dado que se desconoce la magnitud del impacto que tuvo la implementación del método de envase semiautomático sobre el rendimiento de la vacuna Td Adulto en el Instituto Nacional de Higiene, es necesario llevar a cabo un estudio retrospectivo del impacto causado de esta acción, con la finalidad de establecer una base que permita

evaluar estos impactos cuando se realiza algún cambio, ya sea en el proceso o en los equipos e instrumentación.

Los resultados obtenidos proporcionarán evidencia real y confiable para la toma de decisiones, así mismo permitirán contar con información objetiva para establecer los mecanismos necesarios para mejorar los rendimientos en el acondicionamiento de la vacuna Td Adulto.

VI. Objetivo General

1. Evaluar el impacto que tuvo la implementación del sistema de envase aséptico semiautomático sobre el rendimiento del acondicionamiento de la vacuna Td Adulto en el Instituto Nacional de Higiene.

VII. Objetivos Específicos

1. Determinar el porcentaje anual de frascos rechazados de vacuna Td Adulto durante el periodo 2001-2008.
2. Estimar el porcentaje anual de frascos rechazados de vacuna Td Adulto de acuerdo a las diferentes causas de rechazo durante el periodo 2003-2008.
3. Comparar el porcentaje de frascos rechazados de vacuna Td Adulto en el periodo 2001-2008 considerando cambios en los métodos de envase utilizados manual, mixto y semiautomático.

VIII. Hipótesis

El porcentaje de frascos rechazados de vacuna Td envasados con el método de envase aséptico semiautomático será diferente con el obtenido con los otros métodos empleados anteriormente en el Instituto Nacional de Higiene.

IX. Material y Métodos

Para llevar a cabo el presente trabajo se utilizó la información registrada diariamente en los expedientes de fabricación del área de Acondicionamiento del Departamento de Procesos Finales del Instituto Nacional de Higiene.

- Expedientes de fabricación de los lotes de vacuna Td Adulto del periodo 2001-2008 resguardados en el Departamento de Liberación de Producto.
- Programa (Excel, Office 2007).
- Programa SPSS Statistics versión 17.

a. Universo de estudio

Se incluyó en el estudio la información referente al total (14, 819,736) de los frascos de vacuna Td Adulto fabricados durante el periodo 2001-2008 en el Instituto Nacional de Higiene.

b. Selección y tamaño de muestra

Dado que se trabajó con el total de frascos de cada lote de fabricado durante el periodo de estudio, no se calculó un tamaño de muestra.

c. Tipo de estudio

El diseño corresponde a un estudio **observacional** con las siguientes características:

- **Transversal**, porque se hizo una sola medición de las variables.
- **Retrospectivo**, porque se tomaron los datos de una fuente de datos secundaria, es decir los datos fueron generados por un motivo que no era para fines de este estudio.
- **Descriptivo**, se consideraron tres grupos de comparación bien diferenciados, los que fueron envasados por el método manual, por el método mixto y el semiautomático.

d. Criterios de Selección

Se consideró como frasco aceptado a aquellos que cumplieron con la especificación de su descripción que marca la FEUM: Suspensión homogénea de color blanco o ligeramente amarillo que se resuspende fácilmente al agitar. Libre de partículas extrañas y grumos y como frasco rechazado a aquellos que no cumplieron con este criterio, no contenían el volumen de la especificación (6.2 ± 0.2 mL) ó presentaban retapa defectuosa.

e. Definición de variables

Se muestran en la tabla No. 3

Tabla No. 3 Operacionalización de las variables

TIPO DE VARIABLE	VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
DEPENDIENTE	% DE RECHAZO POR PRESENCIA DE PARTÍCULAS	CUANTITATIVA	RAZÓN
DEPENDIENTE	% DE RECHAZO POR PRESENCIA DE PELUSA	CUANTITATIVA	RAZÓN
DEPENDIENTE	% DE RECHAZO POR PRESENCIA DE VIDRIO	CUANTITATIVA	RAZÓN
DEPENDIENTE	% DE RECHAZO POR VOLUMEN FUERA DE ESPECIFICACIONES	CUANTITATIVA	RAZÓN
DEPENDIENTE	% DE RECHAZO POR RETAPA NO CONFORME	CUANTITATIVA	RAZÓN
INDEPENDIENTE	MÉTODO DE ENVASE ASÉPTICO EMPLEADO	CATEGÓRICA	NOMINAL
INDEPENDIENTE	CAUSA DE RECHAZO	CATEGÓRICA	NOMINAL
INDEPENDIENTE	AÑO DE PRODUCCIÓN	CATEGÓRICA	NOMINAL

f. Operacionalización de las variables

- **Método de envase manual:** Aquel método donde el operador empleaba una llenadora pequeña dentro de una campana de flujo laminar vertical, dosificando cada vial con la vacuna Td Adulto y su cierre hermético lo realizaba colocando manualmente el tapón de clorobutilo en la boca del frasco.
- **Método de envase semiautomático:** Método de envase aséptico empleando una máquina llenadora conectada a un túnel de lavado y despirogenización de viales, donde los viales son dosificados con la vacuna Td Adulto bajo un flujo laminar a través de agujas de acero inoxidable estériles y un cabezal dosificador que coloca el tapón de clorobutilo a cada vial.
- **Frasco aceptado:** Aquél que cumple con la especificación que marca la FEUM 10ª edición, 2011 para la descripción de los Toxoides Tetánico y Diftérico Td Adulto, que además cumple con el volumen de la especificación y adicionalmente no presenta defectos en su engargolado (retapa de aluminio) ni presencia de partículas.

- **Frasco rechazado:** Aquél frasco que no cumple con la especificación que marca la FEUM 10ª edición, 2011 para la descripción de la vacuna Td Adulto (Toxoides Tetánico y Diftérico), presenta variación en el volumen de llenado o con retapa defectuosa o bien con presencia de partículas.

- **Método de envase utilizado por período:**

- **ENVASE MANUAL: 2001-2004**, durante este período se realizó envase aséptico manual.
- **ENVASE MIXTO: 2005**, durante este año se continuó envasando manualmente y se inició el envase semiautomático.
- **ENVASE SEMIAUTOMÁTICO: 2006-2008**, durante este período se realizó envase semiautomático.

g. **Métodos de recolección de información**

De los expedientes de fabricación de la vacuna Td existentes en el Instituto Nacional de Higiene comprendidos en el periodo 2001-2008 se obtuvo el número total de frascos fabricados (revisados), estos a su vez se clasificaron en aceptados y rechazados por lote.

El total de frascos revisados en dicho periodo se dividió por año de fabricación y de acuerdo al método empleado para su envase aséptico.

h. **Métodos de registro y procesamiento**

Se registró el número de frascos rechazados por lote, se clasificaron de acuerdo al origen o tipo de rechazo y se dividieron por año. Toda esta información se capturó en una hoja de Excel 2007.

Análisis Estadístico

- **Análisis univariado.-** Se utilizó estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central (promedio y mediana) y medidas de dispersión (rango y desviación estándar). Para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes. ^(9,10,11)
- **Análisis bivariado.-** En esta etapa del análisis se utilizaron pruebas de hipótesis, pruebas de Normalidad (Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov), pruebas estadísticas no paramétricas como: Prueba de Kruskal-Wallis y U. de Mann-Whitney, con un nivel de significancia de $p < 0.05$ ^(9,10,11)

X. Aspectos Bioéticos

No aplican porque no se usó ningún sistema biológico para realizar el presente estudio que implicara una responsabilidad o riesgo.

XI. Logística

Recursos humanos:

- Alumno de Maestría

Recursos materiales:

- Expedientes de producción de cada lote del período analizado
- Computadora personal
- Impresora de inyección de tinta
- Papelería en general

XII. Resultados

Durante el período 2001-2008 se fabricaron un total de 302 lotes de vacuna Td Adulto correspondientes a 14,819,736 frascos de vacuna, a los cuales se les realizó durante la etapa de acondicionamiento el proceso de inspección visual al 100 % en campanas de acuerdo al procedimiento normalizado de operación, PNOH1680 Revisión de producto semiterminado para la detección de partículas. Los frascos producidos se clasificaron como frascos aceptados o rechazados de acuerdo a las definiciones operacionales. Se calculó el porcentaje de frascos rechazados, ver tabla No. 4.

Tabla No. 4 Total de lotes fabricados, frascos revisados, frascos rechazados y porcentaje de frascos rechazados, de vacuna Td Adulto periodo 2001-2008.

Total de lotes Fabricados (2001-2008)	302
Total de frascos revisados	14,819,736
Total de frascos rechazados	436,890
Porcentaje de frascos rechazados (%)	2.94

Del total de lotes de vacuna Td adulto fabricados durante el periodo 2001-2008, en la tabla No. 5 se registró el número de lotes producidos por año, el número promedio de frascos revisados por año de producción, su desviación estándar (D.E.), mediana, mínimo y máximo.

En la tabla No. 5 se observa que el número de lotes producidos por año va desde 27 a 51; el promedio de frascos revisados por lote tuvo un promedio global para el periodo de estudio de 48,639 y una D.E. 1104. También podemos observar que tanto la media como la mediana del número de frascos revisados es muy similar en los años 2002, 2005, 2006, 2007 y 2008.

Tabla No. 5 Estadística descriptiva de frascos de vacuna Td revisados durante el período 2001-2008

Año	No. de lotes	Promedio de Frascos Revisados/Lote	Des. Estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
2001	27	46 242	2738	44983	42980	51419
2002	31	50 090	519	50212	48429	50712
2003	51	48 587	933	49689	46674	50986
2004	27	47 490	1144	49683	46549	50846
2005	50	49 027	1153	49104	43201	50975
2006	34	49 090	888	49240	46638	50693
2007	32	49 438	836	49632	46505	50362
2008	50	49 154	627	49689	46355	49986
Totales	302	48 639	1104	49 657	42980	51419

Para la variable frascos rechazados se elaboró la tabla No.6 con su estadística descriptiva, en donde se estimaron el promedio de frascos rechazados por año, la desviación estándar así como la mediana, rango Intercuartil y valores mínimo y máximo.

En la tabla No.6 podemos observar que el promedio de frascos rechazados durante el periodo 2001-2008 se encontraba entre 377 a 3005 frascos por lote con una D.E. total de 1113. También podemos observar como la media y desviación estándar del número de frascos rechazados disminuyen a medida que avanzan los años de fabricación.

Tabla No. 6 Estadística descriptiva de la variable frascos rechazados

Año	No.de lotes	Promedio de Frascos Rechazados/Lote	Frascos rechazados /Lote				
			D.E.	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango Intercuartil
2001	27	3005	1260	2438	1344	5846	2079
2002	31	2567	807	2345	1875	6085	567
2003	51	2154	359	2124	1178	3046	501
2004	27	2015	896	2024	519	4370	1179
2005	50	1105	732	839	352	4121	730
2006	34	545	184	518	303	995	171
2007	32	377	170	338	208	1029	138
2008	50	482	134	472	268	865	192
Totales	302	1440	1113	1028	208	6085	3657

Adicionalmente se elaboró una tabla con la estadística descriptiva de la variable frascos rechazados calculados en porcentaje, ver tabla No. 7

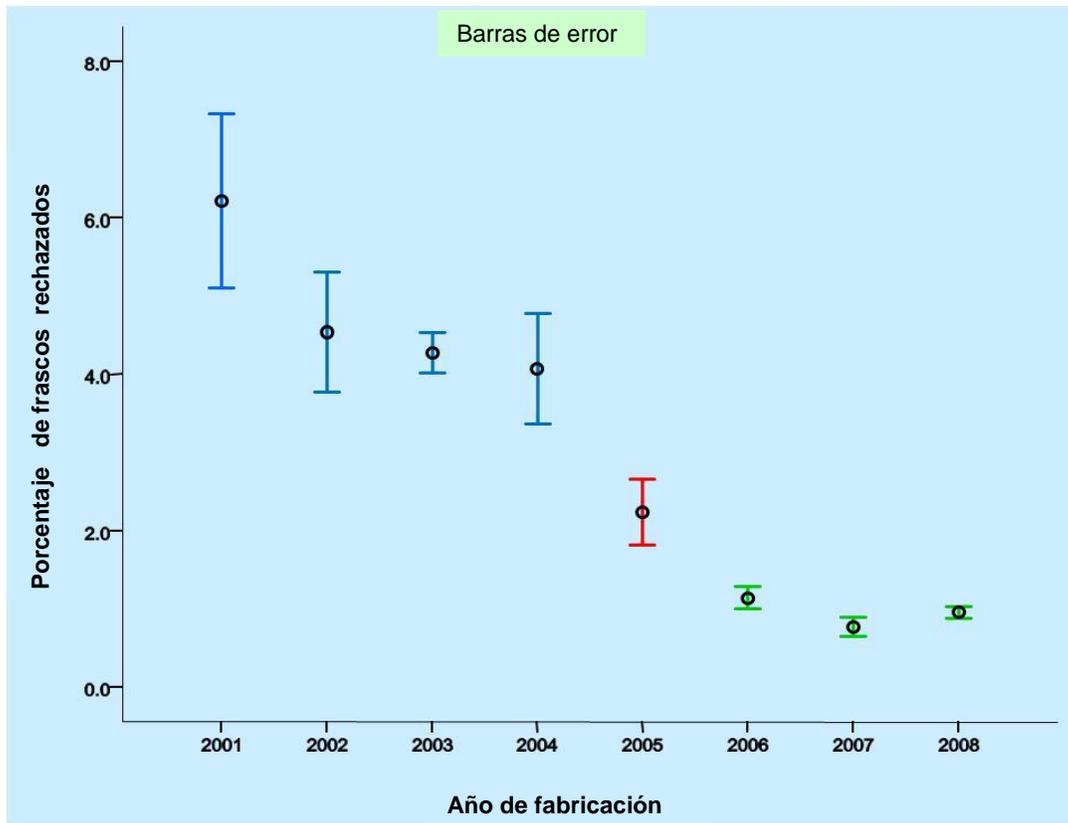
Tabla No. 7 Estadística descriptiva de la variable frascos rechazados en porcentaje

Año	Núm. lotes	Promedio de Frascos Rechazados/Lote *	Frascos rechazados/Lote *			
			% *	D.E.	% Mínimo	% Máximo
2001	27	3005	6.26	2.64	3.0	12.7
2002	31	2567	5.12	1.59	3.7	12.0
2003	51	2154	4.34	0.71	2.4	6.3
2004	27	2015	4.25	1.66	1.6	8.7
2005	50	1105	2.23	1.47	0.7	8.3
2006	34	545	1.13	0.40	0.6	2.1
2007	32	377	0.77	0.35	0.4	2.1
2008	50	482	0.94	0.26	0.5	1.6
Totales	302	1445	4.00	2.29	0.4	12.7

*(El porcentaje de frascos rechazados se calculó dividiendo el número total de frascos rechazados entre el número total de frascos revisados para cada año multiplicados por 100).

En la tabla anterior No. 7, podemos observar que durante el periodo de estudio 2001-2008 el porcentaje de frascos rechazados fue desde 6.26 a 0.94% con una D.E. total de 2.29, además de un porcentaje máximo de rechazo que fue desde 12.7 hasta un mínimo de 0.4%.

En la gráfica No. 1 (barras de error),^(8,17) se muestra el comportamiento de la variable frascos rechazados con respecto al año de fabricación, observándose una disminución paulatina del promedio de frascos rechazados a lo largo del período de análisis.



Gráfica No.1 Gráfica del porcentaje de frascos rechazados con respecto al año de fabricación

Posteriormente se elaboró una gráfica de líneas de la variable frascos rechazados con respecto al tiempo (años de fabricación), ver gráficas No. 2 y a continuación se determinó la pendiente de la recta que lineariza la gráfica de la variable porcentaje de frascos rechazados, ver gráfica No.3.



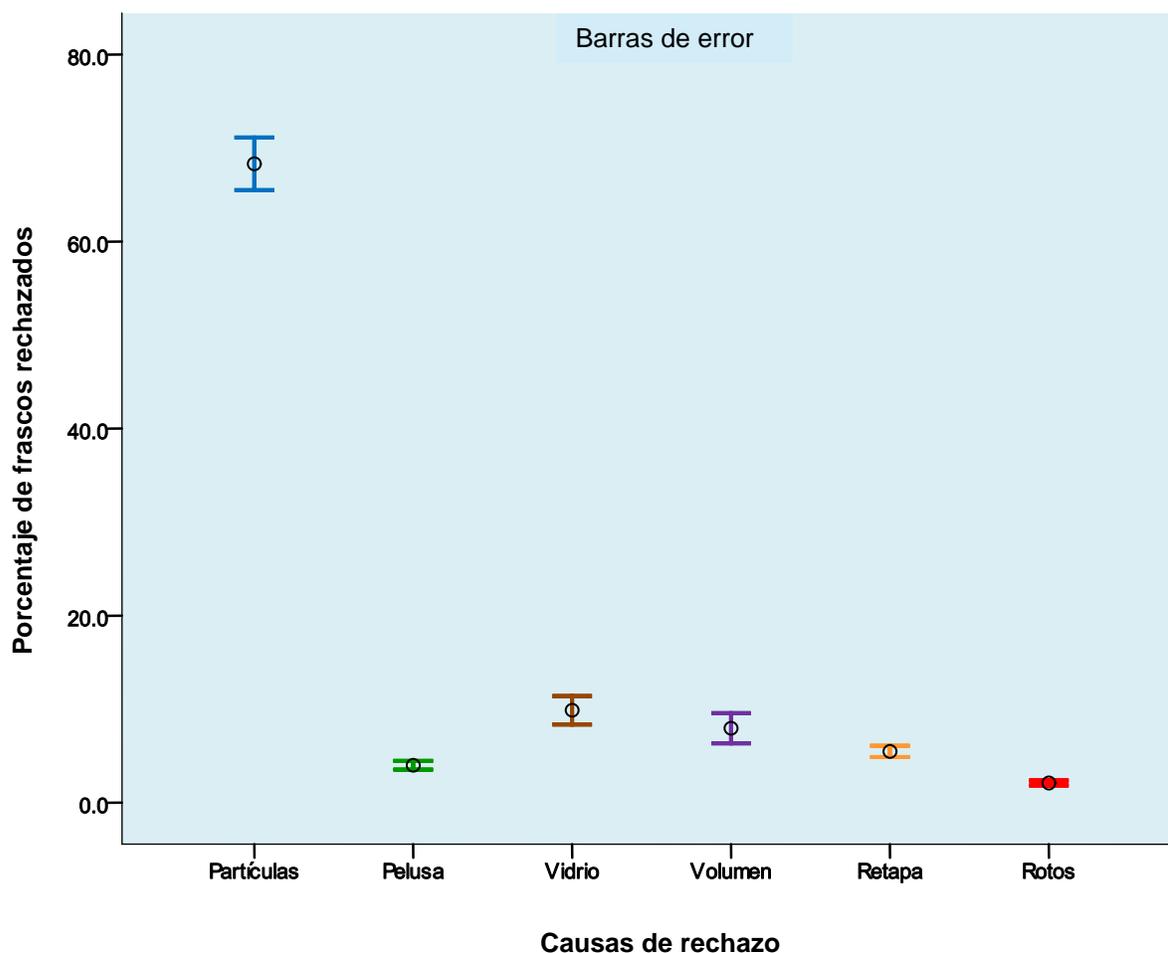
Gráfica No. 2 Gráfica de líneas del porcentaje de frascos rechazados con respecto al año de fabricación



Gráfica No. 3 Gráfica para determinar la pendiente del porcentaje de frascos rechazados con respecto al año de fabricación

En esta gráfica se obtuvo la ecuación de ajuste al modelo lineal de la variable frascos rechazados, observándose una pendiente negativa, la cual indica que el porcentaje de frascos rechazados disminuye con respecto al tiempo (año de fabricación).

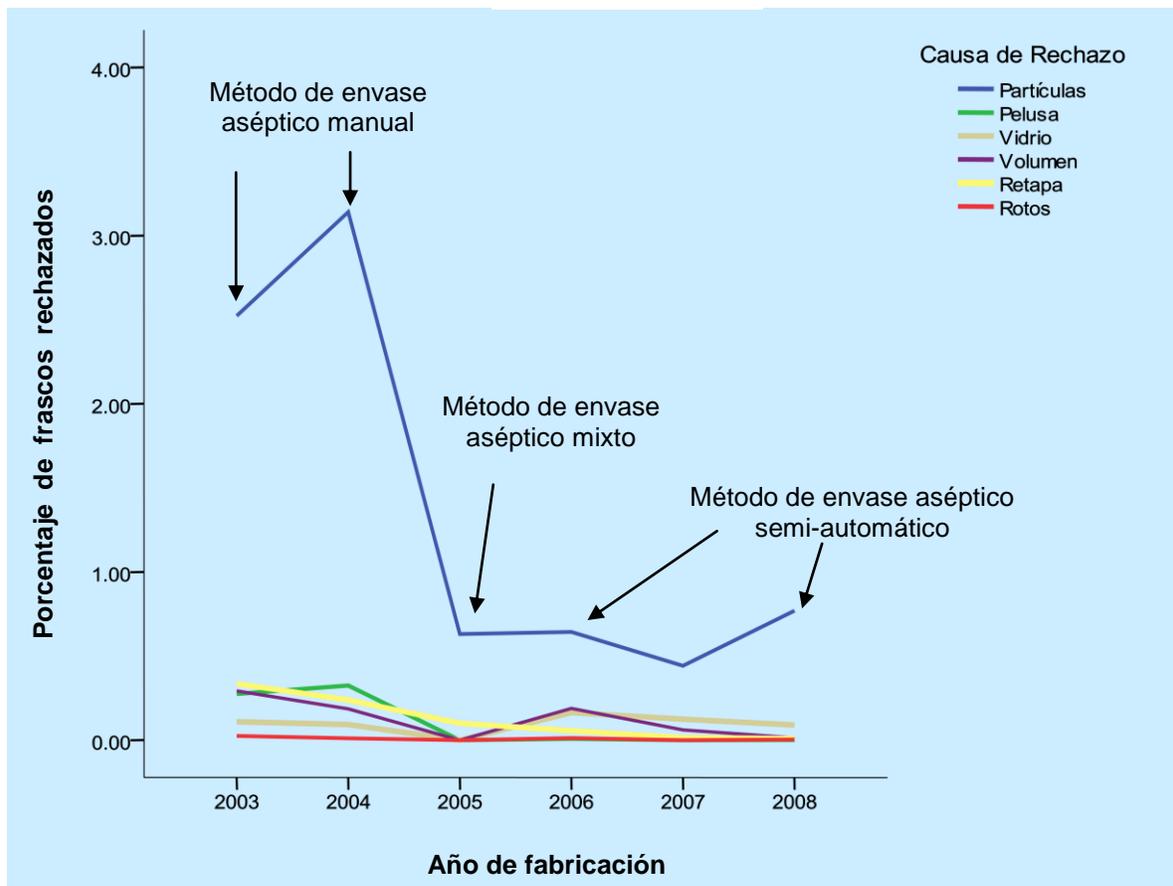
Dado que el rechazo de producto no se debía a una sola causa, sino a seis diferentes causas: (partículas, pelusas, vidrio, volumen, retapa, rotos) se investigó en qué magnitud afectaban cada una el proceso de acondicionamiento de la vacuna Td Adulto, los resultados se representan en la gráfica No. 4.



Gráfica No. 4 Porcentaje de frascos rechazados por las diferentes causas en el periodo 2003-2008

Una vez conocida la causa más relevante de rechazo de producto, se analizó si su comportamiento había sido igual en cada año de fabricación, para responder a esta pregunta se construyó una gráfica de líneas la cual se muestra en la gráfica No. 5.

Gráfica de líneas



Gráfica No. 5 Porcentaje de frascos rechazados de acuerdo a la causa de rechazo y año de Fabricación

Cabe mencionar que durante los años 2001 y 2002 aún no se clasificaba el producto rechazado.

Con los resultados de esta gráfica podemos observar como el porcentaje de frascos rechazados durante el período 2003-2008 se mantuvo con poca variación, menor al 1%, para todas las causas excepto para la presencia de partículas en el producto, la cual presentó una disminución importante a partir del año 2005, lo que coincide con la introducción del método de envase aséptico semiautomático. A raíz de este hallazgo se llevó a cabo un análisis univariado para evaluar el comportamiento (estadística descriptiva) de la variable frascos rechazados en función del método de envase aséptico empleado, ver tabla No. 8.

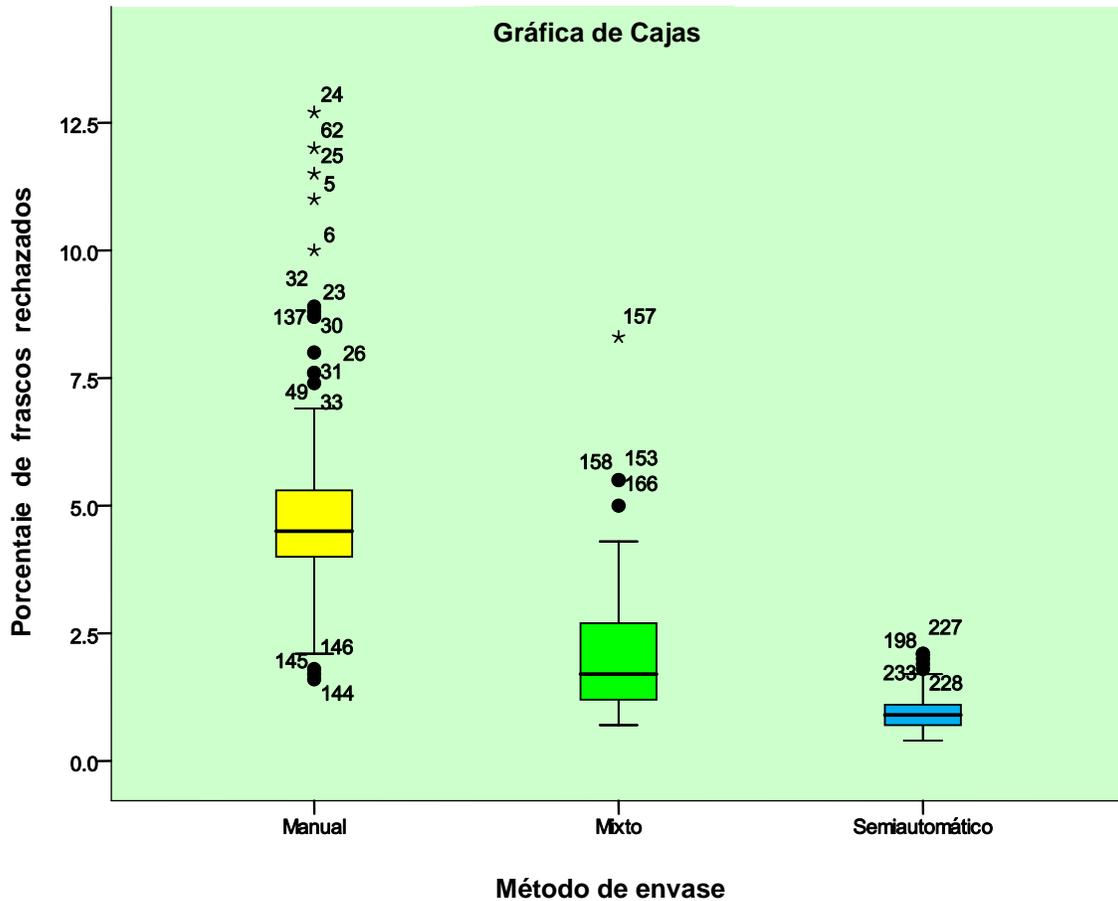
Tabla No. 8 Estadística descriptiva del porcentaje de frascos rechazados de acuerdo al método de envase.

Método de envase aséptico	No.de Lotes	Total de frascos revisados	Total de frascos rechazados	*Porcentaje de frascos rechazados/lote	D.E.	Mediana	Mínimo	Máximo
Manual (1)	136	6,660,521	327,206	4.91	1.83	4.50	1.60	12.70
Mixto (2)	50	2,452,491	54,842	2.23	1.47	1.70	0.70	8.30
Semiautomático (3)	116	5,706,724	54,842	0.96	0.36	0.90	0.40	2.10

* (El porcentaje de frascos rechazados se calculó dividiendo el número total de frascos rechazados entre el número total de frascos revisados para cada método de envase aséptico empleado multiplicados por 100).

En la tabla anterior podemos observar que el porcentaje promedio de frascos rechazados va desde 4.91 a 0.96 con una D.E. desde 1.83 a 0.36, además de un porcentaje máximo de rechazo desde 12.70 y un mínimo de 0.40 %.

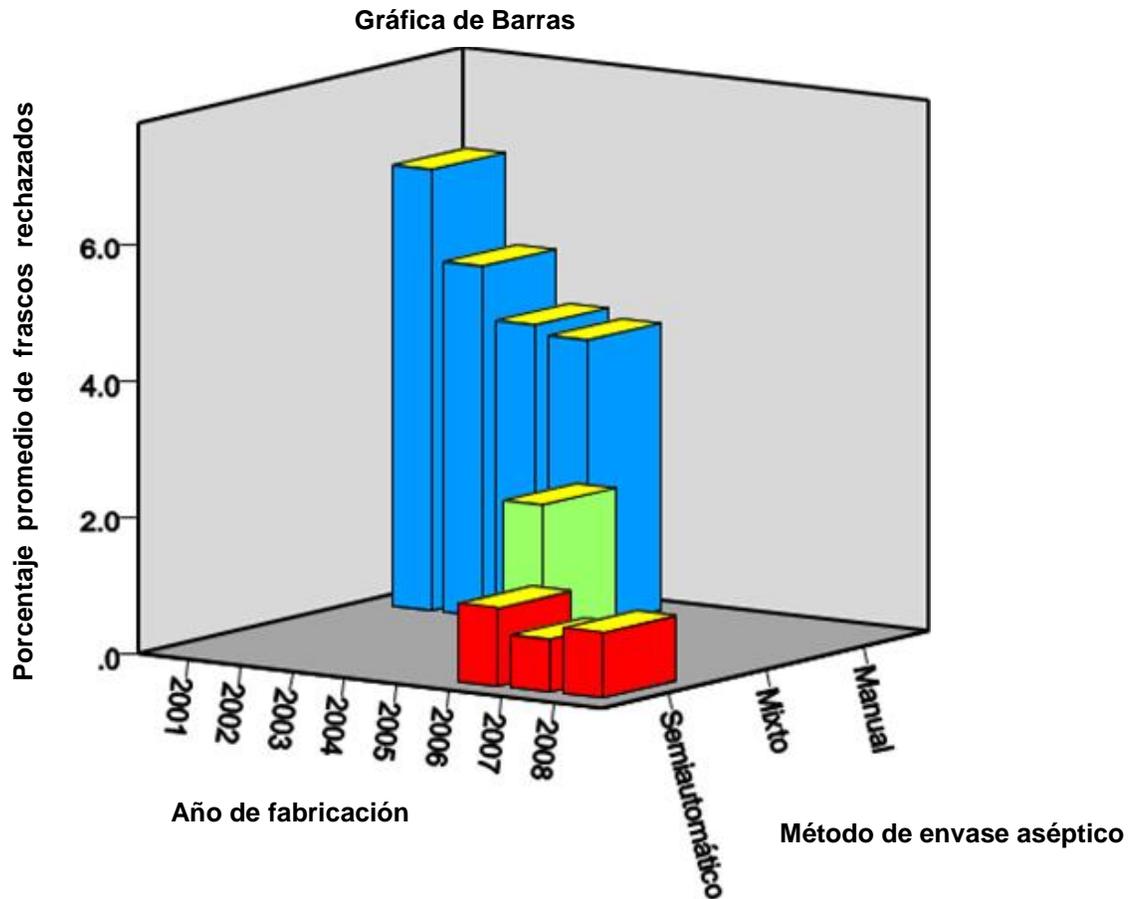
Con los datos del porcentaje de frascos rechazados de vacuna Td Adulto organizados de acuerdo al método de envase aséptico empleado, se construyó una gráfica de caja (Boxplot) ^(12, 13, 14,15) para mostrar su comportamiento, ver gráfica No. 6.



Gráfica No. 6 Gráfica de cajas (Boxplot) para el porcentaje de rechazo de acuerdo al método de envase empleado.

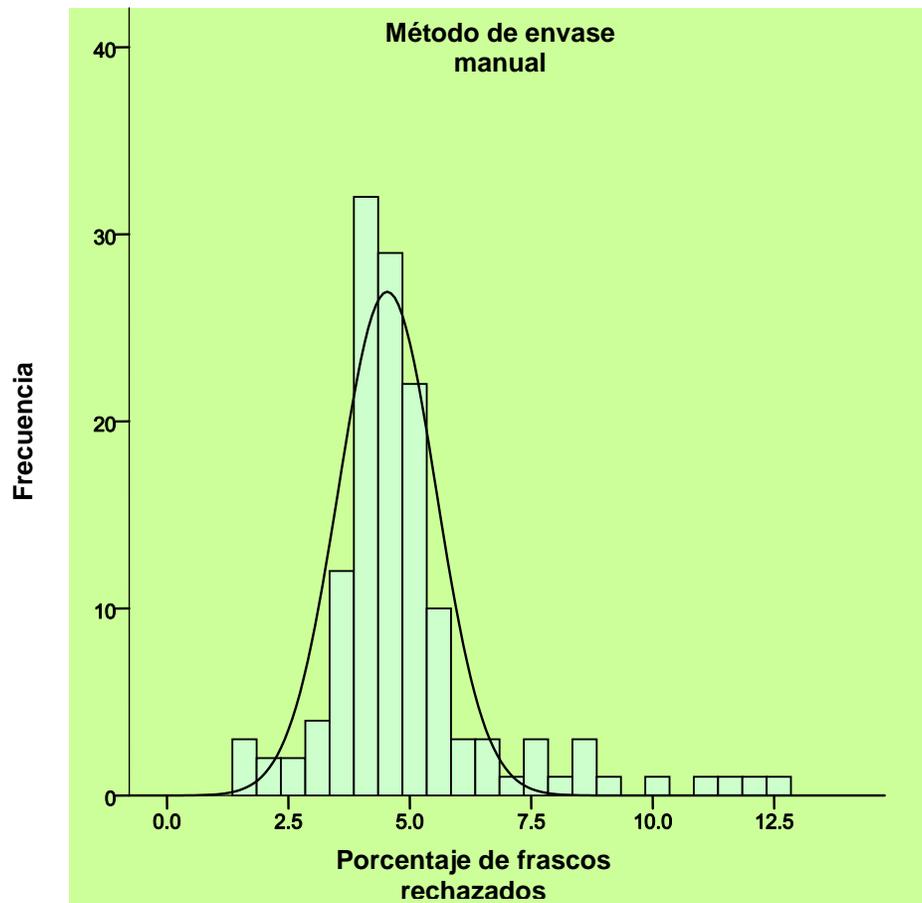
En el gráfico No. 6 podemos observar que los lotes de vacuna Td Adulto que fueron envasados con el método manual, presentan un porcentaje de rechazo y variabilidad mayor con respecto a los otros dos métodos empleados. En cambio el método semiautomático presenta el porcentaje de frascos rechazados y variabilidad menor.

Con los datos disponibles y clasificados por método de envase empleado y año de fabricación, se elaboró un gráfico de barras tridimensional en el cual se puede ver que el porcentaje promedio de rechazo disminuye a medida que transcurre el tiempo y también se puede observar que el porcentaje de rechazo más alto se sitúa con el método de envase manual, disminuye con el método mixto y aún más con el método de envase semiautomático, ver gráfica No. 7.

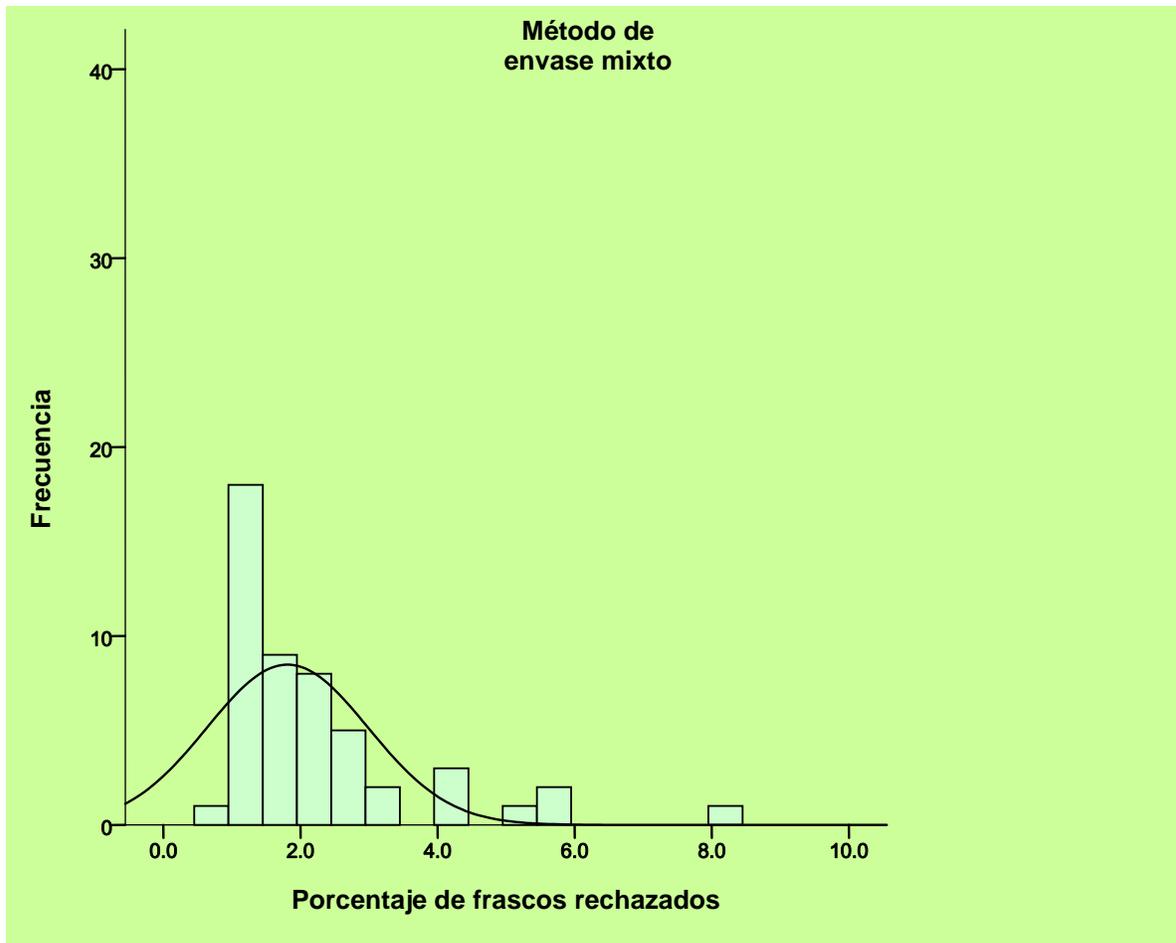


Gráfica No. 7 Porcentaje promedio de frascos rechazados por método de envase (Manual, Mixto, Semiautomático) y año de fabricación

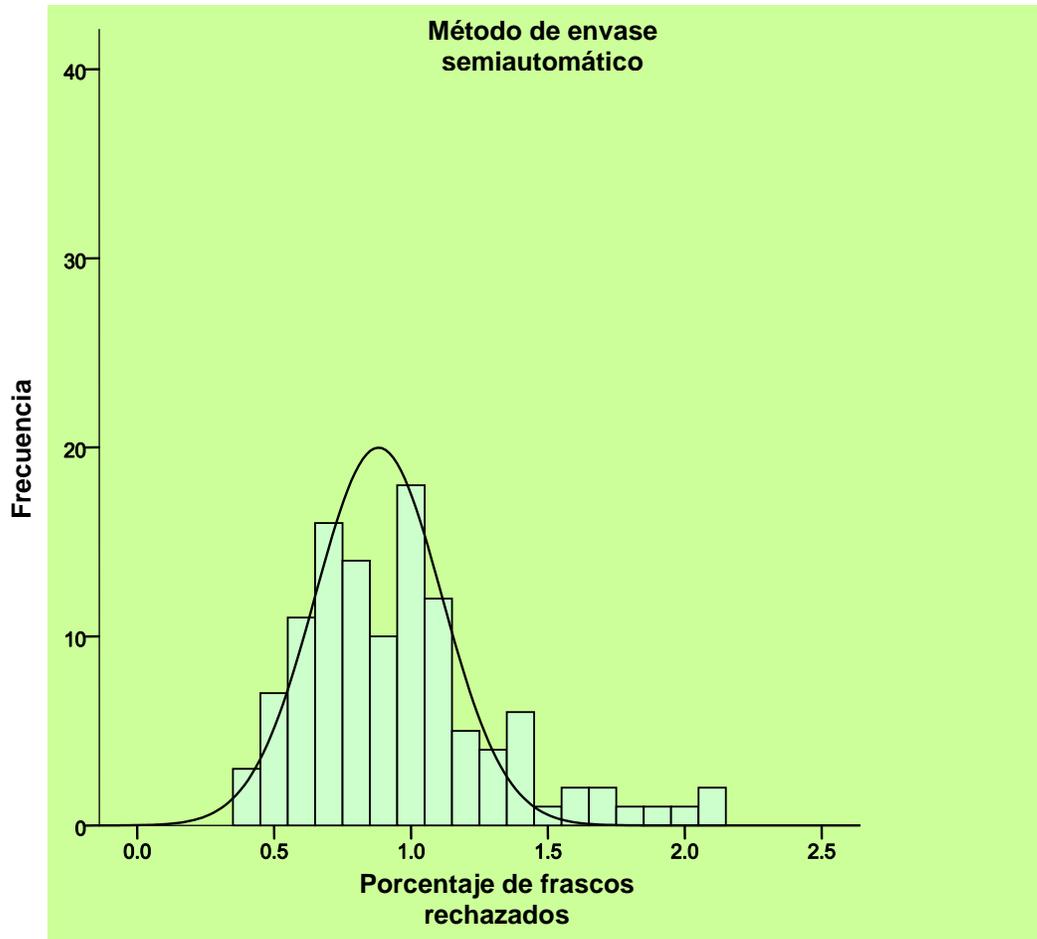
Antes de realizar un análisis estadístico para saber si la variable sigue o no una distribución Normal, es recomendable elaborar un histograma de la variable en estudio para cada método de envase empleado y de esta manera conocer como se distribuye. Ver gráficos No. 8, 9 y 10.



Gráfica No. 8 Histograma del porcentaje de frascos rechazados por el método de envase manual.



Gráfica No. 9 Histograma del porcentaje de frascos rechazados por el método de envase mixto



Gráfica No. 10 Histograma del porcentaje promedio de frascos rechazados por el método de envase semiautomático.

Una vez que se conoce gráficamente de qué manera se distribuye la variable de estudio para cada método de envase, se procede a realizar un análisis estadístico inferencial con el planteamiento de las hipótesis para conocer si se distribuye en forma normal. (16, 17, 18, 19, 20, 21)

Ho = La variable en estudio se distribuye en forma normal

H₁ = La variable en estudio NO se distribuye en forma normal

En la prueba estadística se establece un nivel de significancia del 5 % ($\alpha = 0.05$), que es la probabilidad máxima de cometer el error tipo I al evaluar la normalidad de nuestra distribución, basados en la siguiente regla de decisión:

Regla de decisión:

Si $p < 0.05$ Rechazo H_0

Si $p > 0.05$ **NO** rechazo H_0

Se emplearon dos estadísticos de prueba para evaluar normalidad en función del tamaño del grupo de comparación.

Estadístico de prueba: Kolmogorov-Smirnov (Cuando $N > 50$)

Estadístico de prueba: Shapiro-Wilk (Cuando $N < 50$)

Los resultados de las pruebas estadísticas se presentan en la tabla No. 9

Tabla No. 9 Resultados de las pruebas estadísticas para Normalidad

No. de lotes	Método de envase	Valor de p
136	Manual	< 0.001 *
50	Mixto	< 0.001 **
116	Semiautomático	< 0.001 *

* Prueba de Kolmogorov-Smirnov

** Prueba de Shapiro-Wilk

Valor de $p < 0.001$

Interpretación: Dado que el valor de $p = 0.001$ es < 0.05, la variable en estudio No se distribuye en forma normal

Dado que la variable en estudio no se distribuye en forma normal, se usarán pruebas estadísticas no paramétricas para hacer las comparaciones. Es importante conocer este dato para saber cuál es la prueba estadística que nos dará mayor poder al analizar nuestros datos. ⁽²²⁾

Se seleccionó la prueba de Kruskal-Wallis dado que la variable no se distribuye en forma normal y tenemos tres grupos de comparación (manual, mixto y semiautomático)

Establecemos la hipótesis nula y alterna:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$$

Ho: El promedio de frascos rechazados es igual

H₁: El promedio de frascos rechazados es diferente

Regla de decisión:

Si $p \leq 0.05$ Rechazo Ho

Si $p > 0.05$ **NO** rechazo Ho

Se aplicó la prueba estadística de Kruskal-Wallis para la variable porcentaje de frascos rechazados y se comparó entre los tres diferentes métodos de envase aséptico, obteniendo un valor de $p < 0.001$, ver tabla No.10. ^(18, 21)

Tabla No.10 Resultados de la prueba estadística de Kruskal-Wallis

No. de lotes	Porcentaje promedio de frascos rechazados / lote	Método de Envase	Valor de p
136	4.92	Manual	< 0.001
50	2.23	Mixto	
116	0.96	Semiautomático	

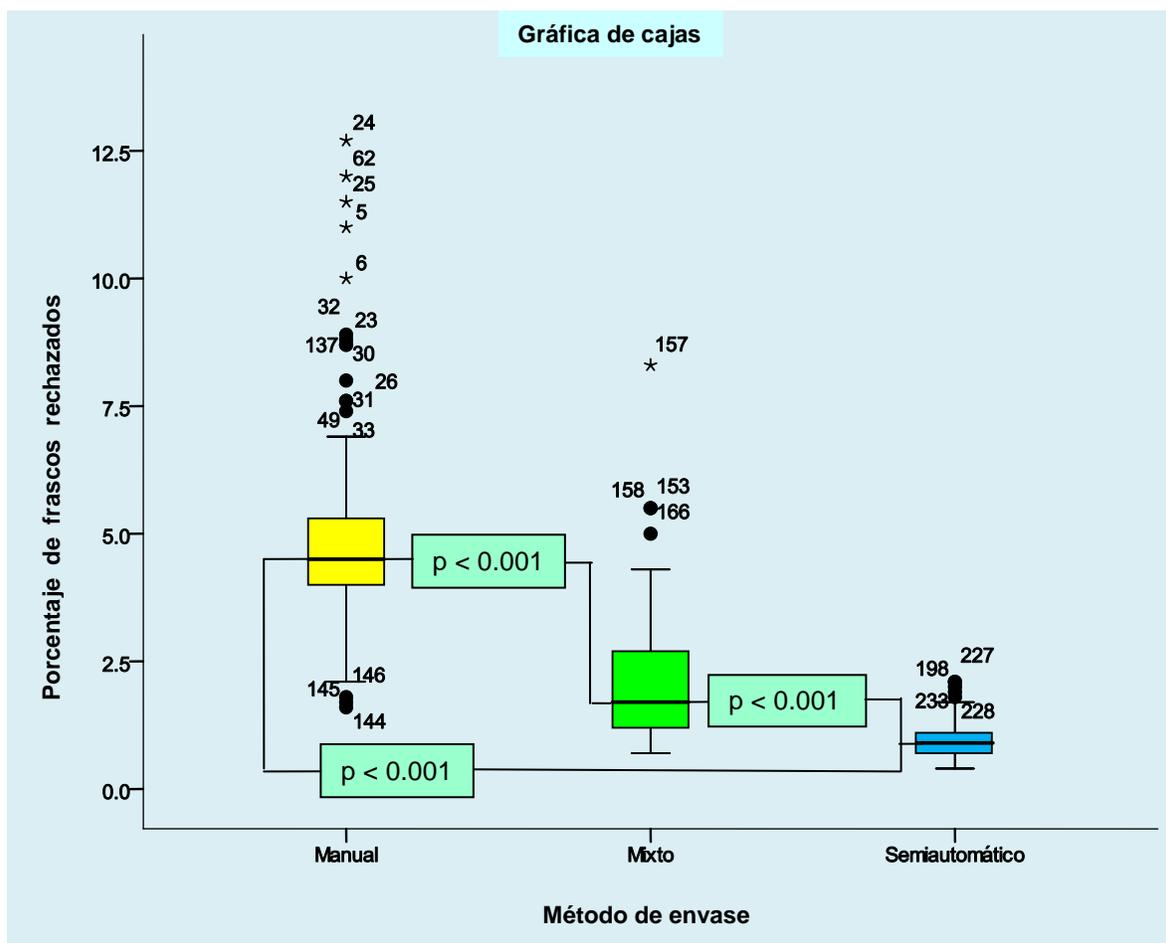
Una vez obtenido el resultado anterior como significativo ($p < 0.001$), se procedió a aplicar una segunda prueba no paramétrica, U. de Mann-Whitney,⁽²³⁾ la cual nos dio un valor también de $p < 0.001$, ver tabla No. 11.

Tabla No. 11 Resultados de la prueba estadística de U. de Mann-Whitney

Método de Envase	Valor de p
Manual vs Mixto	<0.001
Mixto vs Semiautomático	
Manual vs Semiautomático	

El valor ($p < 0.001$) obtenido con la prueba U. de Mann-Whitney, es estadísticamente significativo lo que indica que los tres métodos difieren en cuanto al porcentaje de frascos rechazados.

A continuación se elaboró un gráfico de caja para la variable porcentaje de frascos rechazados en función de los tres métodos de envase aséptico empleados para la vacuna Td Adulto, mostrando los valores de “p” obtenidos en las pruebas estadísticas no paramétricas al comparar entre los métodos de envase, ver gráfico No. 11.



Gráfica No. 11 Gráfica de caja mostrando los resultados de la variable de estudio obtenidos al aplicar la prueba estadística de U. de Mann-Whitney.

XIII. Discusión

Los resultados del presente estudio muestran un porcentaje de frascos rechazados del 6.26% desde el año 2001, el cual fue disminuyendo gradualmente hasta 0.94% para el año 2008.

Los porcentajes de frascos rechazados más altos los encontramos entre los años 2001-2004 (6.26-4.25%), la posible explicación es por el método de envase aséptico usado, el cual se realizaba en forma manual, esto obligaba a los operadores a estar en un contacto más directo con el producto, ya que la colocación del tapón de clorobutilo a los viales dosificados se realizaba manualmente, con la posible aportación de partículas o pelusas.

A partir del año 2003 se inició la clasificación del producto rechazado por:

- Presencia de partículas
- Presencia de pelusa
- Presencia de vidrio
- Volumen de llenado fuera de especificación
- Retapa defectuosa
- Viales rotos o fisurados

Con lo cual se denotó que la causa más importante de rechazo era la presencia de partículas en el producto, alrededor del 3% del producto era rechazado tan solo por partículas entre los años 2003-2004.

Para el año 2005 se inició el uso de una envasadora semiautomática para llevar a cabo el envase aséptico de la vacuna Td Adulto, este año fue muy particular ya que los lotes de producción se envasaron tanto en forma manual como con la envasadora semiautomática, razón por la cual a este año se le denominó envase mixto.

De acuerdo a los resultados obtenidos se obtuvo una diferencia significativa del porcentaje de frascos rechazados entre los tres métodos de envase empleados durante los años 2001 a 2008.

Con el método manual de envase se tenía un porcentaje de frascos rechazados en promedio del 4.91%, con el método mixto se obtuvo un porcentaje promedio de rechazo

del 2.23% y con el método semiautomático se tuvo un porcentaje en promedio de rechazo del 0.96%.

Finalmente se pudo demostrar que la implementación del método de envase semiautomático impactó de manera importante en la reducción del rechazo de producto sobre todo por presencia de partículas.

De acuerdo a lo revisado en la literatura ^(24, 25, 26) se ha reportado por la FDA el retiro del mercado de diferentes lotes de vacunas por presencia de material particulado, con el riesgo potencial de poder ser transfundido a un receptor, producto reconstituido con una mala homogenización y viales con el cuello fisurado con la consecuente especificación de esterilidad comprometida. Todos estos defectos en la fabricación de las vacunas no ofrecen la calidad y confianza para los usuarios, razón por la cual es de suma importancia contar con el personal calificado, instalaciones, equipos calificados y procesos validados que garanticen el cumplimiento de las especificaciones de calidad durante su fabricación.

Actualmente en el Instituto Nacional de Higiene se modificaron los dos reactores para la formulación de la vacuna Td Adulto, se instaló un reactor de transferencia, los cuales cuentan con un sistema de lavado in situ y de esterilización con vapor limpio, se instaló una envasadora y engargoladoras automáticas, se están realizando la calificación de personal, equipos e instalaciones que permitan asegurar la reducción de los defectos de fabricación manteniendo el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto. Se espera que el porcentaje de rechazo disminuya cerca del 0.5 %.

XIV. Conclusiones

- Con la utilización del método manual de envasado en el periodo 2001-2004, se observó un porcentaje de rechazo en promedio del 4.91% por cada lote producido.
- Con la introducción del método semiautomático de envase durante el año 2005, se llevó a cabo el envase mixto, el cual tenía un porcentaje de rechazo en promedio de 2.23% por cada lote.
- Con el uso cotidiano del método de envase semiautomático durante el periodo 2006-2008, se tuvo un porcentaje de rechazo en promedio del 0.96% por lote.
- El impacto en la reducción de porcentaje de producto rechazado con la implementación del método de envase semiautomático fue del 3.95 %.

XV. Referencias bibliográficas

- (1) Manual de Vacunación 2008-2009, Consejo Nacional para la salud de la infancia y la adolescencia, 1ª Edición 2008. p.18-27
- (2) Stanley Plotkin, Walter Orenstein, Paul Offit. Vaccines, fifth edition, Ed.Saunders Elsevier.
- (3) Escobar G. Alejandro, Valdespino G. José Luis, Sepúlveda A. Jaime. Vacunas ciencia y salud, Secretaría de Salud. 1992, México, p. 9-27,55-68, 69-82
- (4) Vacunas e inmunización situación mundial. Organización Mundial de la Salud. 2010, tercera edición.
- (5) Cabrera C. Roberto, Gómez de L. Patricia, Cravioto Alejandro. Vacunas, Fundamentos para su desarrollo. 1996, Ed. Manual moderno, México, p. 27-41, 85-94
- (6) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical Report Series. Revised in 1989, WHO/BS/89.1616
- (7) Cien años de lucha por la salud. Instituto Nacional de Higiene. Secretaría de Salud. México, 1995, p. 23-40
- (8) Chace Alquilano Jacobs. Administración de producción y Operaciones. 8ª edición, Ed. Irwin Mc Graw Hill. 2000. p. 234-258
- (9) Daniel W. Bioestadística. Bases para el análisis de las ciencias de la salud. 1989, Ed. Limusa, México p. 34-53, 221-279.
- (10) Mario F. Triola. Estadística elemental, 7ª edición, Ed.Pearson Educación. 2000. p. 612-632.
- (11) Robert R. Pagano. Estadística para las ciencias del comportamiento 9ª edición 2011.

Direcciones Electrónicas

- (12) http://www.fisterra.com/mbe/investiga/poder_estadistico/poder_estadistico.aspenstein,
- (13) <http://www.youtube.com/watch?v=L59qaSEN2EM> Como graficar un boxplot
- (14) <http://www.youtube.com/watch?v=khn8vrlcswk> Gráficas para variables categóricas
- (15) http://www.youtube.com/watch?v=uG2163ea_QE Gráficas para variables numéricas
- (16) <http://www.youtube.com/watch?v=0n9Q919HNhA> Prueba de Normalidad
- (17) <http://www.youtube.com/watch?v=1EeMPaeAEoI> Prueba de Normalidad y curtosis
- (18) <http://www.youtube.com/watch?v=3FtBznFHPB0> Nivel de significancia
- (19) http://www.youtube.com/watch?v=LidUd_D727A Prueba de Shapiro-Wilks
- (20) <http://www.youtube.com/watch?v=E1OEAlgYHkU> Prueba de Kolmogorov-Smirnov
- (21) <http://www.youtube.com/watch?v=9Yssla6diP0> Error tipo I y tipo II
- (22) <http://www.youtube.com/watch?v=rpbgjMABhV8> Cálculo del Poder

- (23) <http://www.youtube.com/watch?v=UQmiVsU7AeY> Prueba no paramétrica-U de Mann- Whitney
- (24) <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM164127.pdf>
- (25) <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www585.pdf>
- (26) <http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2010/9275315817.pdf>