

ASPECTOS GENERALES RELACIONADOS AL CONTROL DE CALIDAD DE LA POTENCIA DE VACUNAS ANTIAFTOSA

Antonio J. Mendes da Silva

Bioestadístico
PANAFTOSA - OPS/OMS

INTRODUCCIÓN

Desde los tiempos más remotos de la humanidad el tema de la "Calidad" esta ligada al hombre, que al construir sus armas, elaborar sus alimentos, fabricar su vestido etc..., verifica las características del producto producido y espera tener satisfechas sus expectativas y necesidades cuando lo utiliza. Este continuo ciclo de intersecciones conduce a la Calidad. Verificar la calidad remonta a épocas anteriores al nacimiento de Cristo. El Código de Hammurabi (2150 A.C.), establecía "la calidad y su valor" en la construcción de casas - "si un constructor construyese una casa y la casa se derrumbara y matara a sus ocupantes, el constructor debería ser ejecutado". Los fenicios para asegurar la calidad adoptaban acciones correctivas para eliminar la repetición de errores - "Los inspectores cortaban la mano del responsable por la calidad insatisfactoria".

Sin embargo la preocupación del hombre con la calidad es más marcada en la edad media cuando ya se observa el apareamiento de nichos de mercado basados en "garantía de la calidad" que se construyen a partir de la buena reputación

de los productos asegurada por la marca (las sedas de damasco, la porcelana china, etc...) que traducían la preocupación del productor con la calidad. La inspección se realizaba sobre el producto terminado y era de responsabilidad del productor dado la forma artesanal de producción.

En la era industrial, la producción masiva de artículos terminados o partes a ser ensambladas trajo consigo el trabajo en serie y la especialización del trabajador o operario y posteriormente la línea de producción. La acentuada demanda y la necesidad de mejorar la calidad de los procesos han hecho con que la inspección se tornara vital al proceso productivo y fuera realizada por el propio operario que identificaba los productos que no estaban conformes con los padrones deseados. Por otra parte, en las primeras décadas del siglo XX se inicia una verdadera revolución. Se observa la separación de la función de inspección del proceso de producción, el producto es mirado como un conjunto de partes o componentes - en la elaboración de un producto ya no intervenía un solo operario y la meta era

Este documento fue preparado como soporte a la presentación realizada en el VII Seminario Internacional de Vacuna Antiaftosa, PANAFTOSA-OPS/OMS.

producir. Por su vez, el mercado es mucho más exigente cuanto a la Calidad y creó la necesidad de que las fábricas buscaran procedimientos para asegurarla en los sistemas de fabricación masiva, promoviendo cambios en la organización de la empresa.

Tras los años la Tecnología para la Calidad viene en creciente evolución. Sin embargo esta evolución es mucho más marcada en los últimos años - cambios muy rápidos de paradigmas. Se destaca el perfeccionamiento del concepto de calidad hecho por los japoneses que enfrentados por la falta de recursos naturales, con la economía destrozada por la guerra, dependientes de divisas para adquirir en el exterior los bienes que no podían producir en el país y concientes de la aguerida competencia comercial del mundo, se dieron cuenta que tenían que producir mejores productos a menor costo que sus competidores internacionales. Este perfeccionamiento se ha traducido en el cambio del foco de la Calidad del producto (Control Estadístico de Calidad) a aquel de que la Calidad debería estar presente en el proyecto (planeamiento, diseño y especificaciones), en el proceso de producción, en las actividades administrativas de la empresa y en el comercio del producto destacándose el servicio de atención al cliente ante y pos comercialización. La utilización por las empresas japonesas de la Tecnología para la Calidad que incorporó este concepto (CQT-Control Total de la Calidad) ha repercutido en todo el mundo. El concepto más moderno de la Calidad se traduce en una filosofía, configurase en una estrategia, en una forma de hacer negocio e incorpora al cliente. Es la mejoría continua de la organización donde toda la estructura jerárquica de la empresa, desde el más alto al más bajo nivel, está comprometida con los propósitos del negocio y deseos del cliente. En este sentido se identifican

actualmente dos líneas Tecnológicas para la Calidad - TQC (Control de la Calidad por toda la empresa) y TQM (Gestión de la Calidad Total). En resumen - La Calidad va mucho más allá del "estado físico" del producto generado por la actividad empresarial. No siendo nuestro propósito promover una amplia discusión sobre el tema de la Calidad recomiendase la consulta a la bibliografía especializada.

Por otra parte, desde hace varias décadas que algunos de los países sudamericanos vienen produciendo y controlando la calidad (inocuidad, esterilidad y potencia) de vacunas antiaftosa. Destácase en este período el marco que ha representado la reunión realizada en Octubre de 1985, en el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa (PANAFTOSA/OPS/OMS), del Research Group of Standig Technical Commitee of the European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease (STC-ECFMD). En esta reunión se ha analizado entre otros puntos, el tema relativo a la evaluación y control de la potencia de las vacunas antiaftosa y la importancia de este control desde el punto de vista del usuario del biológico, del productor y del controlador oficial. Se han presentado resultados de la experiencia europea y sudamericana. PANAFTOSA presentó el análisis de los resultados de más de 600 pruebas por la DPB50 para evaluar la potencia del biológico. Este análisis evidenció la observación de resultados inconsistentes con el modelo Dosis-Respuesta en un número significativo de pruebas y justificó la adopción por algunos países de la región de la Protección a la Generalización Podal (PGP), con 16 bovinos por valencia, con edad entre 18 y 24 meses, como prueba alternativa a la DPB50 en la evaluación de la potencia de vacunas antiaftosa.

Sin embargo, tras las observaciones de los participantes de que ni siempre es posible y recomendable la utilización de métodos directos,

de elevado costo, en la evaluación de la potencia de las vacunas se reconoció la necesidad de estudiar la utilización de métodos indirectos para este fin. Este reconocimiento se ha materializado en la recomendación de que los esfuerzos futuros en el control de potencia de las vacunas antiaftosa deberían estar orientados a la armonización inter-laboratorial de métodos debidamente estandarizados, especialmente en relación a los métodos serológicos, más económicos y biológicamente capaces de permitir la evaluación de todas las valencias que integran la vacuna.

En 1988, PANAFTOSA con la participación de especialistas en control de calidad de las vacunas antiaftosa de Argentina, Brasil y Uruguay preparó un subproyecto, integrado al marco del convenio celebrado entre Argentina, Brasil, Uruguay y la OPS - Convenio de Cooperación Técnica para el Control y Erradicación de la Fiebre Aftosa en la Región de la Cuenca del Río de la Plata, para dar respuesta a esta recomendación. El subproyecto fue presentado a la CEE para financiamiento y fue aprobado en agosto de 1989.

El subproyecto tuvo como uno de sus objetivos correlacionar las pruebas indirectas de Seroprotección (SP), Virus Neutralización (VN) y ELISA-CFL (mono y policlonal) con el método directo de Protección a la Generalización Podal (PGP) utilizado en control de potencia de las vacunas antiaftosa. El cumplimiento de este objetivo se materializa en el establecimiento de una relación funcional del tipo logística entre el nivel de anticuerpos en bovinos vacunados contra la fiebre aftosa medido por el método indirecto y la respuesta de estos al método directo. Esta relación descrita por el modelo de regresión logística permite estimar, en base al nivel de anticuerpos medido por el método indirecto, la probabilidad del bovino a 28 días pos vacunación contra la fiebre aftosa resultar protegido en la PGP.

A esta probabilidad se le llamó Expectativa de Protección (EPP). Para cada uno de los métodos indirectos, exceptuándose la SP, y para cada una de las cepas vacunales, O1 Campos, A24 Cruzeiro y C3 Indaial el subproyecto establece la particular función logística. Los resultados del subproyecto fueron presentados y discutidos en el VI Seminario Internacional de Control de Calidad de Vacunas Antiaftosa realizado en PANAFTOSA en el período del 9 al 11 de agosto de 1994 y contó con la presencia de los expertos nacionales en la materia y jefes de los laboratorios de referencia. En 1995, Brasil elaboró su Regla de Decisión para el control de vacunas adoptando como métrica para la evaluación de la potencia de las mismas el método indirecto por ELISA-CFL. En la publicación "Subproyecto para la correlación de las técnicas de control de las vacunas contra la fiebre aftosa en los países de la Cuenca del Río de la Plata" se encuentran todos los detalles del subproyecto.

EVOLUCIÓN DE LA TECNOLOGÍA PARA LA CALIDAD

Es posible destacar temporalmente algunas de las más importantes fases de la evolución de la Tecnología para la Calidad. La primera de ellas iniciase alrededor de 1900 y e en las primeras décadas del siglo XX, a razón de la introducción de los sistemas de producción en serie y ante la necesidad de averiguar si el artículo al final de la línea de producción se presentaba conforme al fin a que estaba destinado. La Inspección es adoptada, para detectar los problemas de falta de uniformidad del producto. Inicialmente hecha por el propio operario la tarea de inspección pasa por la creación de los departamentos de Control de Calidad (en la década de los 30) y llega a los años 50 fortalecido y materializado en el Control Estadístico de Calidad. Esta evolución se debe, entre otros, a hombres como Frederick W.

Taylor, Henry Fayol, G. S. Radford, este último uno de los que primero puntualizó la necesidad de incorporar a la inspección visual instrumentos de medición y a proponer la utilización de métodos de muestro (no fundamentados en la estadística), y a W.A. Shewhart que primero señaló la variación de los procesos industriales de manufactura y consideró la utilización de los principios de la probabilidad y de la estadística para establecer el rango en que la variación es aceptable sin perjuicio de la calidad. Basó sus consideraciones en el principio de que la falta de uniformidad en artículos producidos bajo las mismas especificaciones se debe, entre otras cosas, a diferencias en la materia prima, en la habilidad de los operarios u operadores y en que la variación aún ocurre entre artículos producidos por un mismo operador con la misma maquinaria.

Estas abordajes han constituido el pilar del denominado Control de Proceso trabajado por Shewhart al cual se le agregó la utilización del muestreo estadístico a partir de los estudios desarrollados principalmente por Harold Dodge y Harry Roming. Los conceptos y las técnicas estadísticas del Control Estadístico de la Calidad han sido ampliamente aplicados por los aliados durante la Segunda Guerra Mundial y nuevos requerimientos propiciaron el desarrollo de los llamados muestreos de aceptación que aplicados por inspectores del gobierno, permitían juzgar la calidad de productos bélicos del lote producido en base a la fracción tolerable de ítems defectuosos en el.

Philip Crosby, Joseph Duran y Edwards Deming, este último un gran impulsor de las ideas de Shewart, y por muchos considerado como visionario de la Calidad Total, son los grandes precursores de la segunda fase en la evolución del concepto de calidad. Deming, ardoroso defensor de la aplicación de métodos estadísticos a todas las etapas de la producción como solución

para el problema de la calidad lo lleva hasta el concepto de Gestión de la Calidad. Lo concibe como un sistema de medios para generar económicamente productos y servicios que satisfagan los requerimientos del cliente involucrando de esta forma a todos los departamentos de la empresa.

La tercera fase, a partir de la mitad de la de la década de los 80, se inicia a partir de percepción del efecto estratégico de la Calidad y se materializa a través de la administración estratégica de la calidad total (TQM). El paradigma es la reingeniería y la rearquitectura que apoyadas en el desarrollo tecnológico y administrativo proponen empezar de nuevo modificando los procesos en la búsqueda de la eficiencia en medidas críticas incongruentes como calidad, costos, servicio y rapidez de entrega. La lista de los grandes nombres de esta fase es extensa y algunos de ellos son Crosby, Deming, Juran, John Oakland, Shoji Shiba, Ishikawa Karou.

Finalmente se desea manifestar que la naturaleza de esta abordaje por fases es solamente un recurso para el ordenamiento en la presentación de conceptos y herramientas desarrollados bajo el tema de la Calidad en la búsqueda del hombre por Modelos o Tecnología para la Calidad a partir de la acumulación del conocimiento. Esto significa que la mayoría de los procedimientos y/o herramientas desarrollados a lo largo del tiempo vienen a ser partes operacionales de estos modelos.

BASE METODOLÓGICA PARA EL CONTROL DE LA POTENCIA DE VACUNAS ANTIAFTOSA

El texto de este capítulo intenta exponer, de forma intuitiva cuando posible, conceptos y procedimientos atinentes al tema del Control de

Calidad de la Potencia de Vacunas Antiaftosa muchas veces no directamente relacionados a la área de formación del lector. Se abordará algunos aspectos relacionados a los Ensayos Biológicos y sobre el Control Estadístico de Calidad y se tratará de hacer su conexión con el control de potencia de las vacunas antiaftosa.

Genéricamente hablando, para controlar, por muestreo de aceptación, la calidad del lote de un producto producido en serie destacase principalmente la necesidad de:

1. Definir el Instrumento de Medida y la Métrica requeridos para evaluación del producto.
2. Establecer el Plan de Muestreo (Tamaño de la muestra y el número máximo de defectuosos en la muestra) teniendo en cuenta los errores que se puede cometer al no examinar todos los ítems del lote (Riesgos del Productor y del Consumidor).

Ya nos es posible notar alguna semejanza en relación al control de potencia de vacunas anti-aftosa pero en realidad hay una gran diferencia que luego será aclarada.

El Lote de la vacuna antiaftosa no contiene ítems.

Es un producto homogéneo producido "in batch".

Necesitamos muy pocas muestras del producto propiamente dicho.

Ensayos Biológicos

La evaluación, en condiciones naturales, de la respuesta a un estímulo físico, químico, sicólogo o biológico, ni siempre es posible debido a la imposibilidad de controlar los factores intrínsecos y extrínsecos que pueden enmascarar la magnitud

de esta respuesta. Esta situación lleva a que los investigadores reproduzcan, en menor escala y bajo severas condiciones de control, el escenario natural físico, químico o biológico a través de los Ensayos Biológicos.

Uno de los aspectos de la pesquisa biológica aplicada se refiere al conocimiento de los efectos que ciertos estímulos provocan cuando inoculados en los seres vivos. La métrica de las reacciones producidas por estos estímulos de naturaleza física, química o biológica en los seres vivos es denominada Potencia. Un Ensayo Biológico es una forma de experimentación en los seres vivos que tiene por objetivo medir la potencia del estímulo.

Componen la estructura de un Ensayo Biológico, el estímulo, la unidad experimental (ser vivo) y la respuesta. Una vez que el usual en un Ensayo Biológico es que el estímulo se presente en gradaciones (Dosis, Títulos o Diluciones) se llama la atención que por razones didácticas los conceptos expresados en el próximo párrafo se refieren a esta situación, resaltándose que la mayoría de ellos no dependen de esta condición.

El estímulo es la variable independiente y usualmente se presenta en gradaciones (Dosis, Títulos o Diluciones) y denominase por Tolerancia de un individuo (una unidad experimental) aquella cantidad del estímulo que es suficiente para producir la respuesta característica. La respuesta está dada por la ocurrencia o no de la reacción característica (Muerte, Protección, etc...) frente a la administración del estímulo, o sea por la Tolerancia de cada individuo. En la población, la Tolerancia varía de individuo para individuo y en torno de un valor central, frente a cierta magnitud del estímulo. Por esta razón se define un cierto número de unidades experimentales que recibirán la misma cantidad del estímulo. Además se espera que para Dosis Bajas (a izquierda de la Dosis

Mediana) del estímulo, cuando este es una droga venenosa, que el porcentual de muertes venga creciendo hasta que sea próximo del porcentual de los sobrevivientes al aproximarse de la Dosis Mediana y que vuelva a crecer hasta la mayor concentración. El conjunto de estas respuestas se denomina Distribución de Tolerancia. Frecuentemente el tipo de la relación funcional entre las dosis y el porcentaje de respuestas asume una forma sigmoide denominada Curva Dosis-Respuesta. Para cerrar este párrafo conviene recordar que:

- a) medidas cuantitativas (observables por una escala numérica) de la respuesta deben ser utilizadas siempre que sea posible.
- b) respuestas que no se manifiestan a través de una escala numérica y que solamente pueden expresarse por la dicotomía son conocidas como del tipo Todo o Nada o con más propiedad por Quantal en la bibliografía especializada.

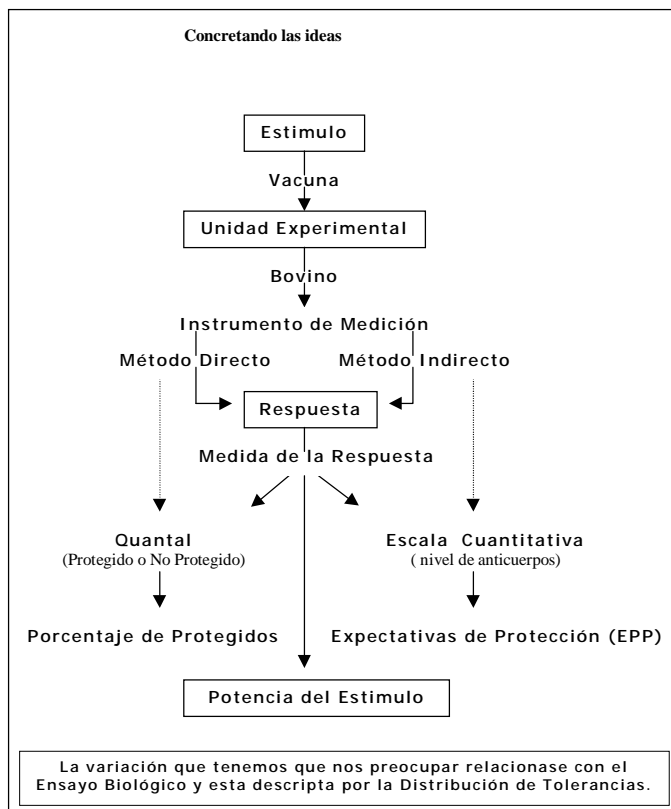
Frecuentemente los problemas de inferencia (estimar valores característicos de la población o comprobar hipótesis sobre estos en base al estudio de una muestra de ella) en la investigación biológica son basados en el conocimiento de la relación funcional entre un estímulo y la respuesta, o sea, en la ley o modelo de dependencia entre la magnitud de la respuesta y el estímulo, o graduaciones del mismo, o a algún otro aspecto especial de esta relación. La técnica estadística del Análisis de Regresión y sus ramas propician una guía para la interpretación de estos resultados.

Control Estadístico de la Calidad

El lector debe considerar este capítulo como parte de una introducción al Control Estadístico de la Calidad. El foco de este material es abordar los conceptos y principios básicos del Control Estadístico de Procesos de Producción y de Muestreos para Aceptación del producto terminado.

En general el fabricante de un producto manufacturado utiliza el Control de Proceso para mantener cierto nivel de calidad en su producto. Es la forma por la cual el es capaz de detectar cualquier desviación seria en el proceso de producción que pueda afectar el estándar de calidad del producto terminado. Por su vez el consumidor de un producto, que incluso no rara vez se constituye del insumo necesario a la fabricación de un producto, establece un procedimiento para inspeccionar una muestra relativamente pequeña, proveniente del lote, para decidir se reúne los estándares de calidad deseados. Tal procedimiento abarca la noción del Muestreo de Aceptación.

El Control de Procesos requiere la elaboración de Tablas de Control Estadístico, que según su creador



W. Shewhart, se emplean para definir un estándar de calidad para el proceso de fabricación y para determinar si éste se mantiene por el proceso. Son elaboradas, en la mayoría de las veces, a partir de la toma periódica de muestras aleatorias de cierto tamaño del proceso de interés, con lo que se obtiene, para cada una de estas, valores característicos llamados estadísticas. Por otra parte el Muestreo para Aceptación que busca responder a la cuestión cuanto a la calidad de los artículos que se adquiere en base a la inspección de una muestra aleatoria de ítems del lote del producto terminado conduce necesariamente a una decisión, aceptar o rechazar el lote. Sabemos por anticipación que cualquier decisión involucra riesgos (Tomar la decisión correcta o equivocada) y que por regla general cuanto más información tenemos sobre el problema, menores son los riesgos de tomar la decisión equivocada. En el caso denominase Riesgo de Productor la probabilidad de que el lote sea RECHAZADO cuando en VERDAD el lote presenta la calidad deseada y Riesgo del Consumidor es la probabilidad que este sea ACEPTADO cuando no presenta la calidad deseada. La elaboración de Planes de Muestreo para Aceptación toma en cuenta todos estos factores y una vez establecido se pueden representar los riesgos del productor y del consumidor a través de puntos sobre una curva denominada "Curva Característica de Operación - CCO" del Plan de Muestreo. La CCO es construída calculándose la probabilidad del Riesgo del Productor tomando en cuenta la supuesta "Calidad del Lote". Esta probabilidad estará dada por el modelo de probabilidad que mejor describe la variación que introducimos en el proceso al juzgar la población con base al exámen de una muestra tomada de ella.

El establecimiento de Tablas de Control así como de Planes de Muestro para Aceptación requieren de significativo conocimiento de Métodos Estadísticos que trascienden los objetivos de este texto. Sin embargo, con alguna superficialidad es posible ilustrar a través de un Plan de Muestreo para Aceptación ya definido algunos de los conceptos ora considerados.

Ilustración: Suponga que estamos inspeccionado lotes de piezas con el siguiente procedimiento:

Examinamos una muestra de **n=16** ítems de cada lote de un producto terminado; Aceptamos cualquier lote como satisfactorio si en la muestra no encontramos más que 4 defectuosos.

Así **n= 16**, donde **n** es tamaño de la muestra o número de ensayos y la cantidad máxima de ítems defectuosos en la muestra **c** que nos lleva a aceptarlo es **c= 4**.

Para examinar con algún detalle el funcionamiento de este Plan de Muestreo es necesario construir su Curva Característica de Operación - CCO y para tal debemos determinar la probabilidad de recházarlo haciendo suposiciones sobre el porcentaje de defectuosos en el lote. En este caso el modelo de probabilidad involucrado es conocido por Distribución Binomial de Probabilidades. Si genéricamente definimos $X =$ número de ítems defectuosos en la muestra es posible determinar la probabilidad deseada, $P(X \leq 4) = P(X=0) + P(X=1) + P(X=2) + P(X=3) + P(X=4)$ a través de:

$$P(X = x) = C_n^x p^x (1 - p)^{n - x}$$

Donde **p** = **Calidad** supuesta del Lote o probabilidad de ítems defectuosos.

Entonces:

En este contexto, contexto $p_1 = 12\%$ es el nivel aceptable de calidad (NAC) y $p_2 = 43\%$ el de tolerancia de la proporción de defectuosos en el lote (TPDL) para la elección de la probabilidad de aceptación $P(A) = 1 - \alpha$ en NAC cercano al punto 0.95 de la curva, y la

probabilidad de aceptación $P(A) = \beta$ en TPDL cercano al punto 0.10 de la curva. Entonces el 95% de los lotes que provienen de un proceso de producción en que la proporción de artículos defectuosos se encuentra en 12%, o por encima de este será aceptado, mientras que 10% de los que provienen de un proceso de producción en que la proporción de artículos defectuosos se encuentra en 43% o más será aceptado. Finalmente señalase que los números alfa y beta son, respectivamente, las medidas del riesgo del productor y del consumidor usualmente consideradas el 5% y 10%.

