



Guía para la aproximación de validación de procesos en la industria alimentaria
Guide for process validation approach in the food industry

Keyner Yowanis Cervantes Jiménez
Julieth Andrea Gutiérrez Pérez

Monografía presentada para optar al título de Especialista en sistemas integrados de gestión de la
calidad e inocuidad agroalimentaria.

Asesor

Juan Carlos Quijano Restrepo, Químico Farmacéutico, Especialista en Procesos de Calidad

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias
Especialización en Sistemas de Gestión de Calidad e Inocuidad Agroalimentaria
Medellín, Antioquia, Colombia

2023

Cita	(Cervantes Jiménez & Gutierrez Pérez, 2023)
Referencia	Cervantes Jiménez, K. Y., & Gutierrez Pérez, J. A. (2023). <i>Guía para la aproximación de validación de procesos en la industria alimentaria</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Especialización en Sistemas de Gestión de Calidad e Inocuidad Agroalimentaria, Cohorte III.



Seleccione biblioteca, CRAI o centro de documentación UdeA (A-Z)

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos

Tabla de Contenido

1. INTRODUCCIÓN	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
3. JUSTIFICACIÓN	9
4. CAPITULO 1. GENERALIDADES DE VALIDACIÓN DE PROCESOS.	10
4.1. VALIDACIÓN DE PROCESO.	10
4.2. ETAPAS EN EL PROCESO DE VALIDACIÓN.	11
4.3. ESTADÍSTICA.	13
5. CAPITULO 2: PRERREQUISITOS ESTABLECIDOS PARA LLEVAR A CABO UNA VALIDACIÓN DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA.	14
5.1. PRERREQUISITOS NORMATIVOS.	14
5.2. PRERREQUISITOS TÉCNICOS.	22
6. CAPITULO 3: ESTABLECER LAS VARIABLES ESTADÍSTICAS A TENER EN CUENTA EN EL DESARROLLO DE UNA VALIDACIÓN DE PROCESOS APLICABLES A LA INDUSTRIA ALIMENTARIA.	27
6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	27
6.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL	43
6.3. PRUEBAS COMPARATIVAS	45
7. CAPITULO 4: DEFINIR LAS PRINCIPALES METODOLOGÍAS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESO EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA.	56
7.1. ESTRUCTURA GENERAL DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS.....	56
8. BIBLIOGRAFIA	74

Siglas, acrónimos y abreviaturas

FDA	Food and Drug Administration
ETA.	Enfermedades transmitidas por alimentos
OMS.	Organización Mundial de la Salud
RU.	Requerimiento de usuario

1. INTRODUCCIÓN

La Inocuidad es la garantía de que el consumo de un alimento no causará ninguna enfermedad o daño al consumidor, esta no es negociable. Los brotes de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) pueden causar gran daño a la salud y afectación económica por pérdida de productividad o gastos médicos asociados al tratamiento de estas enfermedades.

Los brotes se pueden mitigar en la medida de que se establezcan los controles necesarios en toda la cadena de abastecimiento. Por esta la razón la industria, academia y gobiernos han investigado, indagado y establecido diferentes mecanismos para garantizar alimentos seguros en toda la cadena de suministro. Con este trabajo se buscó establecer una metodología para la validación de procesos en la industria alimentaria, definiendo las variables a ser controladas según su criticidad y las herramientas estadísticas a usar en el análisis de los datos generados.

Para cumplir ello se realizó una revisión bibliográfica en diferentes fuentes fiables de información sobre los requisitos para desarrollar la validación de procesos, luego se hizo el establecimiento de las variables de los procesos y los análisis estadísticos utilizados, seguidamente se definió las metodologías adecuadas y los pasos secuenciales para su aplicación.

Y por último se redactó la guía que contiene toda la información recopilada, está ayudará a establecer controles para minimizar la presencia o generación de productos que no cumplan los estándares de calidad e inocuidad.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cumplimiento de la calidad como componente fundamental en la producción agroalimentaria se ha desarrollado de manera significativa desde el siglo XX; en donde los consumidores empezaron a ser cada vez más conscientes de la necesidad de tener en su dieta alimentos inocuos y nutritivos. Esta necesidad del mercado fomentó una carrera de los productores para asegurar los principales pilares de un alimento de calidad.

Si bien el cambio de perspectivas del modelo de producción a una producción “de calidad” hoy en día tiene más fuerza que años atrás, se han presentado casos en los que estas herramientas de control no han sido suficientes para asegurar como mínimo un producto inocuo. Esto, principalmente porque no se tiene contempladas cuales variables pueden mantener un proceso controlado, o bien las medidas establecidas han fallado.

Independientemente de la causa por la cuales los modelos actuales fallan, es necesario considerar modelos que minimicen dichos riesgos y puedan favorecer la producción constante de productos de calidad. Puesto que las implicaciones que traen consigo el mantenimiento de procesos no controlados puede traer diversas situaciones desfavorables para muchos sectores:

La presencia de productos que incumplan el compromiso de calidad genera pérdidas económicas directas por la materia prima, tiempo y personal usado en la producción de un lote defectuoso, indirectas como la pérdida de reputación de las organizaciones frente al consumir, estos productos son los que imposibilitan crecimiento y sostenibilidad en el mercado, el dinero que debe aportar el sistema de salud cuando se tratan focos de infección o intoxicación o pagos por indemnizaciones, entre otros.

Las falencias en los sistemas de control calidad, normalmente son reactivas debido a las formas en que se garantizan la seguridad alimentaria de los productos, actualmente las técnicas de detección de microorganismos patógenos pueden demorar hasta 7 días (Kamboj *et al.*, 2020), esto genera un gran riesgo debido a que en ocasiones se hace necesario liberar el producto sin tener el

resultado del respectivo análisis microbiológico, pudiendo causar así un brote de ETA, este puede desencadenar en fatalidad en niños, ancianos o personas inmunocomprometidas.

Dichas fallas a su vez se consideran un problema de salud pública, en Colombia durante el 2021 se notificaron 603 brotes de ETA con 6.883 casos involucrados, En promedio se notificaron 12 brotes semanales; se registró un incremento del 24,5 % en la notificación de brotes con respecto al 2022 (483 brotes) (Ospina *et al.*, 2022), por otro lado en el mundo se estima que cada año enferman en el mundo unos 600 millones de personas (Es decir casi 1 de cada 10 habitantes) por ingerir alimentos contaminados y que 420.000 mueren por esta misma causa (OMS, 2020).

Teniendo en cuenta todas estas condiciones desfavorables para el proceso productivo actual, se ve necesaria la implementación de medidas eficaces que mitiguen el riesgo asociado. Una alternativa viable es la validación de procesos, siendo la acción por la cual se genera evidencia objetiva y documentada de que los procesos en condiciones adecuadas obtienen el resultado esperado, en este caso sería un alimento que asegure los requisitos de calidad establecidos. La validación de los procesos se basa en el fundamento de realizar pruebas de cumplimiento que a través de análisis estadísticos descriptivos e inferenciales, puedan establecer las condiciones en las cuales la producción de alimentos se mantiene dentro de los límites de cumplimiento a futuro, pero partiendo que conservan una estabilidad estadística como proceso y sus variables. Siendo una herramienta ideal debido a la oportunidad, economía y veracidad de los resultados aportados (Macias & Mujica, 2018).

La aplicación de este modelo de control de calidad se ve implementado de manera frecuente en el sector farmacéutico. No obstante, en los últimos años se ha visto avances en su aplicación en el sector alimentario, enfocándose en los procesos térmicos en productos con baja actividad de agua, mezclado de vitaminas y algunos componentes de la producción de suplementos dietarios (Sánchez, 2021). El principal impedimento para la aplicación frecuente de este modelo de control de calidad de los alimentos son básicamente el desconocimiento de modelos estadísticos y experimentales, aunado a la escasa existencia de regulaciones o guías internacionales que promuevan su uso en múltiples sectores alimentarios.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto se hace necesario responder a la pregunta: ¿Cómo llevar a cabo una correcta aplicación de validaciones en proceso en la industria alimentaria? Con el fin de tener procesos seguros evitar que se comercialicen en el mercado productos no inocuos

3. JUSTIFICACIÓN

El aseguramiento de la calidad en la industria agroalimentaria es una relación entre la seguridad que aporta el proceso y las verificaciones de los principales atributos que afectan la calidad del producto terminado (Aleu *et al.*, 2018).

La validación de procesos como herramienta que genera mayores certezas se relacionan los principales parámetros de calidad de los productos ha tomado mucha relevancia en la mayor parte de las industrias alimentarias. Se puede considerar que el realizar un correcto proceso de validación va directamente ligado a una disminución de las verificaciones de producto, puesto que, si un proceso se encuentra controlado desde el desarrollo y diseño, los riesgos de desviación se consideran menores, lo que impacta directamente en los gastos asumidos por las empresas en verificación de lotes (Hardin, 2012).

Con el establecimiento de una guía de aproximación, se sentarán las bases para que la validación de proceso pueda generar el valor real al aseguramiento de la calidad de los productos. Considerando los prerrequisitos establecidos, las condiciones con las cuales se puede contemplar un proceso controlado, las herramientas estadísticas disponibles para los estudios de validación y como actuar de cara a una desviación del proceso, las empresas podrían establecer procedimientos internos estandarizados en toda la industria y con esto hablar un lenguaje común que pueda hacer más accesible el conocimiento, evitando sesgos de interpretación o aplicación correcta de la validación de procesos.

Considerando el anterior punto, se puede establecer que de manera indirecta se estaría mejorando las condiciones para el aseguramiento de la calidad en las industrias alimentarias, mejorando la reputación de los productos fabricados por estas, y repercutiendo de manera directa en la salud de los consumidores (Swarbrick, 2003).

4. CAPITULO 1. GENERALIDADES DE VALIDACIÓN DE PROCESOS.

4.1.VALIDACIÓN DE PROCESO.

La validación es la actividad de documentar pruebas que evidencien de manera objetiva y con un alto grado de seguridad que un proceso, procedimiento, equipo o sistema cumplen con las especificaciones o propósitos previstos (Katz & Campbell, 2012).

El concepto de validación en el contexto de la garantía de la calidad es bien conocido y explorado en industrias como el sector farmacéutico desde el siglo XIX, en donde se evidencio que el proceso de producción de fármacos tenía falencias que podrían aumentar la posibilidad de un efecto adverso en salud. Esto se establece desde el punto de vista del análisis de riesgo, en donde se concluye que la población de consumo de los medicamentos suelen ser personas con estados de salud alterados, a los cuales el consumo de un producto con características de inocuidad y/o calidad no adecuada puede afectar aún más la salud del consumidor (Hardin, 2012).

En este contexto, la validación se vuelve una necesidad en vista que establece una seguridad adicional sobre los procesos de producción en cualquier línea de productos. Por lo tanto, ha empezado a tener relevancia en sectores de alimentos, que han tomado estos modelos para poder tener un proceso productivo más caracterizado y controlado (Katz & Campbell, 2012).

4.1.1. Tipos de validación.

Información tomada de Alarcón, Buitrago y Rodríguez, 2014:

- a. **Validación retrospectiva:** Es el proceso de validación basados en la recopilación y estudio de datos históricos sobre un proceso, producto o equipo. Utilizando esta información obtenida desde archivos de elaboración, gráficos de control del proceso, datos de equipos críticos entre otras fuentes, asociadas al establecimiento de parámetros estadísticos que permitan identificar variables del proceso, producto o equipo a validar. Esta opción de validación es usada

normalmente cuando se piensa validar productos o líneas que ya se encuentran en el mercado sin previo proceso de validación.

- b. Validación concurrente:** Es el proceso de validación basados en la recopilación de información llevada a cabo en la producción rutinaria de productos que se destinan a la venta. Normalmente es una estrategia utilizada en sectores donde sus sistemas de producción en un proceso de lotes continuos o procesos de producción extensos. Para este tipo de validaciones se considera el proceso validado cuando se realiza la producción de tres lotes con condiciones iguales, con un monitoreo constante.
- c. Validación prospectiva:** Es el proceso de validación planificado, en donde se realizan pruebas previas a la producción en la etapa de formulación y establecimiento de especificaciones. Esta validación se puede considerar la más completa, al contar con una planificación estratégica, que contempla distintas variables a analizar y un modelo experimental previo que genera evidencia objetiva respecto a las hipótesis inicialmente planteadas.

4.2.ETAPAS EN EL PROCESO DE VALIDACIÓN.

Si bien es cierto, la mayoría de los modelos o etapas establecidas en la validación de procesos están definidas a partir de validaciones del sector farmacéutico establecidas a partir de la FDA, la mayoría de los conceptos se pueden compartir en la industria alimentaria, en donde encontramos las siguientes etapas (Food & drugs administration, 2011):

- **Etapas 1 o diseño:** Como primera actividad, es indispensable identificar las distintas variables significativas que afecten el proceso, definiendo operaciones unitarias, adicionalmente definiendo límites operativos y métodos de control para corregir posibles no conformidades dentro del proceso. Con estas actividades se prevé establecer condiciones para que el proceso asegure los atributos de calidad establecidos por las distintas reglamentaciones del proceso.

-
- **Preformulación:** Se identifican información acerca de los materiales, tecnologías y normativas disponibles para establecer el desarrollo del producto y posibles opciones de mejora. Con base en esta información es que se establecen procesos unitarios, líneas de producción, establecimiento de los atributos de calidad con las que debe contar las materias primas, insumos, áreas y proceso, y las condiciones ideales en las que el proceso se mantiene reproducible.
 - **Formulación:** Se considera la base del saber-hacer establecido para el desarrollo y producción de los alimentos comercializados teniendo en cuenta las especificaciones preestablecidas.
 - **Etapa 2 o calificación:** Con la finalidad de garantizar que las instalaciones, sistemas y equipos funcionen de manera conforme con la expectativa de calidad del alimento, es necesario que se establezcan modelos experimentales cuya selección debe contemplar los por menores del proceso productivo, con la finalidad de reportar las variables necesarias para generar un proceso repetible y reproducible, con los requisitos o especificaciones de calidad previamente identificados. Dentro de este proceso se llevan a cabo actividades como la calificación de diseño, la calificación de instalación, la calificación operacional y la calificación de diseño.
 - **Etapa 3 o verificación continua:** Es la confirmación mediante pruebas objetivas que se han cumplido los requisitos especificados, normalmente estas evidencias objetivas son obtenidas mediante exámenes de laboratorio, midiendo las principales especificaciones de calidad previamente establecidas. Con estas verificaciones se prevé evitar posibles desviaciones del proceso o pérdida de tendencia de las variables consideradas como críticas entorno al proceso. Con la finalidad de poder realizar un seguimiento constante y real del proceso, es indispensable que las condiciones de calificación de equipos, áreas y procesos de apoyo crítico se mantengan vigentes a lo largo del proceso de verificación.

4.3.ESTADÍSTICA.

Los procesos productivos tienen múltiples variables que condicionan fabricación de productos con cierto grado de estandarización. Desde variables intrínsecas al proceso, materias primas, operarios y equipos. Estandarizar un proceso es un objetivo deseable, no obstante, es una actividad dispendiosa y que debe contar con las herramientas objetivas que proporcionen procesos controlados. La estadística como fuente de información objetiva, se usa para estudiar estas variables y poder identificar y minimizar las fuentes de variabilidad con la finalidad de obtener un proceso repetible y reproducible (De la Vega, 2012).

5. CAPITULO 2: PRERREQUISITOS ESTABLECIDOS PARA LLEVAR A CABO UNA VALIDACIÓN DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA.

5.1.PRERREQUISITOS NORMATIVOS.

A pesar de que la validación de procesos es una actividad recomendada para todo tipo de organización productora de alimentos, existen algunas normas de certificación dentro del sector alimentario como FCS 22000, BRCS entre otras, que establecen componentes que se pueden rescatar y servir como base para facilitar la inclusión de la validación de procesos en organizaciones cuyo interés no es la certificación (Organización Internacional de Normalización, 2018) (Asociación de Minoristas Británicos [BRC], 2023).

5.1.1. Información del producto/conocimiento del consumidor

Para los procesos de validación es indispensable poder definir las características del producto con el mejor detalle posible, esta información puede servir para alinear las capacidades de los instrumentos o procesos utilizados en la eliminación o mitigación de los peligros o características de calidad que se piensan controlar por una validación de procesos. Dentro de los principales factores a identificar están (Pineda, 2015):

- a.** Formulación de producto: Se debe identificar y documentar claramente como se compone el producto de forma cuali-cuantitativa, la identificación de las materias primas utilizadas para su fabricación, los posibles proveedores de esta materia prima y si se considera necesario incluir posibles impactos que pueda tener en el empaque primario la condición final del producto (migración global y específica).
- b.** Requisitos de calidad y reglamentarios: Se deben establecer y documentar cuales son las condiciones y rangos de aceptación en los que puedo considerar a mi producto dentro de las características de calidad deseada. Adicionalmente, se deben documentar las condiciones regulatorias que se deben cumplir para tipificar el producto dentro de la categoría que se piensa definir, incluir los límites de aceptación de los principales

peligros que están controlados por las normas del país de destino. Se recomienda de igual forma, buscar robustecer este ejercicio identificando no solo las reglamentaciones a nivel nacional, si no también buscar posibles peligros identificados en legislaciones internacionales, esto permitirá poder definir un proceso que pueda controlar posibles actualizaciones futuras y no tener que realizar futuras revalidaciones para incluir estos cambios de norma. Ejemplo de esto son los productos considerados dentro del grupo “leches maternizadas” cuya regulación nacional se incluyó reciente al presente documento a *Cronobacter* spp. como microorganismo a medir y controlar en este producto, pero desde el 2007 la organización mundial de la salud (OMS) alineado por la organización de las naciones unidas para la agricultura y alimentación (FAO) y otras entidades de carácter regional incluyeron en su regulación 1441 su control, en este sentido se debe tomar una decisión consiente de si incluir o no estas variables como parte del análisis de riesgo (Unión Europea, 2007).

Por otra parte, el conocimiento del consumidor es un factor a tener en cuenta en la caracterización de los peligros a controlar. Esta caracterización permite tomar decisiones de la expectativa da calidad que se piensa establecer en el producto dependiendo del público objetivo. Estas decisiones son principalmente comerciales, pero con base en el estudio del mercado objetivo se puede definir los esfuerzos de la organización para determinar las expectativas de calidad de los productos a vender.

5.1.2. Construcción y distribución de instalaciones

La distribución de las instalaciones tiene una incidencia directa sobre la calidad de los productos, en gran medida la inclusión de riesgos externos que afectan los sistemas o procesos que controlan la calidad e inocuidad puede deberse a las condiciones exógenas, cuando se piensa validar un proceso es indispensable tener claro y controlado estos impactos.

En este punto, juega un papel indispensable la interdisciplinariedad del equipo de inocuidad de las plantas. Las decisiones al momento de desarrollar una nueva línea o planta deben ser analizadas desde todas las perspectivas posibles para evitar que se esté incurriendo en condiciones

que afecten el desempeño del instrumento o proceso a validar. Un ejemplo claro es la ubicación de equipos de calor, en algunos casos los hornos al encontrarse cerca de alguna fuente de fluctuación temperatura ambiental como puertas, ventanas o su cercanía a otros equipos de calor puede afectar su estabilidad.

Teniendo en cuenta el impacto que juega este factor dentro de la capacidad del proceso, se recomienda tener claro el layout de la planta lo más detallado posible, cuyas decisiones de modificación deben estar analizadas dentro de un control de cambios y un análisis del impacto de los cambios sobre la validación. Es importante saber que entre mayor variación se esté dispuesto a aceptar dentro del proceso mayor será la robustez que tenga que comprobar en la validación, por lo que se recomienda realizar cambios que no impacten significativamente la estabilidad del proceso.

5.1.3. Limpieza y desinfección

La limpieza y desinfección es un ejercicio indispensable y que debe ser tan estandarizado como sea posible para evitar desviaciones de los niveles de aceptación de la carga microbiana en plantas, superficies y manipuladores. En el contexto de la validación de procesos juega un papel indispensable si el objetivo es minimizar la presencia de un riesgo microbiológico o de alérgenos. Pueden existir confusiones frente a este punto, porque para algunas organizaciones la validación de limpieza y desinfección es un deber establecido por regulaciones nacionales e internacionales (ONUDI, 2022).

Con la finalidad de tener un control más adecuado sobre las principales variables de las cuales depende la limpieza y desinfección se recomienda realizar un proceso de validación y documentación del procedimiento, verificación de las acciones documentadas (procedimientos) y realizar un seguimiento adecuado de la efectividad de este procedimiento, mediante un análisis de resultado del control microbiológico en planta. Para el proceso de validación se recomienda seguir mínimamente el siguiente protocolo (Wilson, y otros, 2020).

- a. Validación de la prueba de dilución y uso de desinfectantes
- b. Validación de la prueba de eficacia en superficies de contacto
- c. Validación de la efectividad de la limpieza y desinfección en uso

El detalle de cada una de las etapas será explicado de forma más detallada en los siguientes capítulos del presente documento.

5.1.4. Gestión de plagas

La gestión de plagas es un requerimiento indispensable para toda organización que produce alimentos. Las plagas funcionan como vectores o fómites de los principales peligros asociadas a los productos. Se podrían considerar como un gran reto para la estandarización de los procesos. En este orden de ideas entre más robusto y efectivo se cumpla este prerequisite más rápido se podrían estandarizar los procesos a validar, sin tener el riesgo de considerar algunos datos anómalos que sean difíciles de identificar la fuente de variabilidad (Atencio , Collantes , Caballero , Hernández , & Vaña , 2023).

5.1.5. Programas de mantenimiento para equipos y edificios

El mantenimiento de equipos y edificios juega un papel determinante en el manteamiento de un proceso controlado, esto es el punto de partida para la validación de los procesos. Debido a las diferencias considerables en lo que se requiere en el mantenimiento de equipos e instalaciones se tratarán como ítems independientes, no obstante, hay que establecer que existe una relación directa entre la calidad de los equipos y la calidad de las instalaciones.

5.1.5.1.Equipos.

Los equipos son una herramienta clave para los procesos industrializados, al ser un componente tan crítico se recomienda que las decisiones de su diseño, instalación, calificación funcional y operaciones y las verificaciones estén planificadas y documentadas para evitar desviaciones.

- a. Selección del diseño:** Los diversos equipos utilizados en la producción alimentaria deben contar con un diseño adecuado para las necesidades del proceso. Los errores en su selección y compra, normalmente son debido a el desconocimiento de todas las variables que impactan en la calidad e inocuidad del producto, para mitigar dicho riesgo se recomienda que estas decisiones sean tomadas por el conjunto interdisciplinario que identifique todos los requisitos técnicos necesarios para asegurar el objetivo final del equipo a seleccionar.

Una práctica recomendada, que si bien no se usa mucho en la industria alimentaria son los requisitos o requerimientos de usuario (RU), usado ampliamente en la industria farmacéutica. Estos requisitos son identificados y discutidos por el grupo interdisciplinario. La selección del equipo que se quiera adquirir debe tener en cuenta estos requerimientos de usuario y los recursos disponibles (Izaurre, 2013).

- b. Instalación del equipo:** A pesar de que los equipos cuenten con todo el proceso de selección adecuado, una deficiente planeación de la instalación puede hacer perder todos los recursos dispuestos para dichos equipos. Es relevante identificar cuando se quiera incluir un nuevo equipo al proceso, como este puede impactar: Equipos ya existentes, diseños de planta, flujo de trabajo y la competencia del lugar seleccionado para su instalación. Un ejemplo de esto es la inclusión de más de un equipo de calor, como hornos en un área determinada, este cambio puede impactar de manera directa en las condiciones preestablecidas de los anteriores equipos aumentando la temperatura y adicionalmente puede precarizar las condiciones de seguridad y salud en el trabajo del personal del área (Villacís, 2021).

Otro punto a tener en cuenta en la instalación de los equipos es la disponibilidad de recursos que algunas veces no se tienen contemplado, ejemplo de esto: capacidad eléctrica, presión de agua en equipos que se requieran y calidad del ambiente circundante para el funcionamiento adecuado del equipo, es decir, las condiciones recomendadas por el proveedor. El asegurar este punto de la instalación también sirve para alinear el requisito de mantener controlado y tener planes de contingencia para

suministros de aire, agua, energía y otros servicios establecidos en algunas normas como ISO 22000 (Mercado, 2007).

- c. Calificación operacional y funcional:** Luego de tener claro un diseño y que este esté alineado a las condiciones de instalación, se recomienda comprobar de manera objetiva la funcionalidad y operatividad adecuada de los equipos.

A pesar de que muchos proveedores documentan de manera correcta el funcionamiento del equipo posterior a su instalación, es recomendado mantener internamente un listado básico de los componentes funcionales para diversos equipos, asegurando que no solo se comprobarán lo indicado por el proveedor, sino que también se incluirán los requisitos que se consideren importantes para la organización.

La calificación operacional es una recomendación categórica para poder tener una mayor seguridad de que las condiciones especificadas en los RU y las condiciones de instalaciones de los equipos.

- d. Verificación:** La verificación de los componentes de calidad de un equipo deben contar con la periodicidad adecuada que den luces de la tendencia y variación de dichas mediciones. Se recomienda que estas verificaciones estén tabuladas en un gráfico de control con la finalidad de tener un sistema de análisis adecuado que permita tomar medidas preventivas respecto al mantenimiento de equipos y adecuación de instalaciones. En el capítulo de variables estadísticas se darán pautas para la construcción de un diagrama de procesos Walter Shewhart.

5.1.6 Capacitación del personal.

En personal se puede considerar como el recurso más crítico de todo proceso estandarizado. Es un punto focal de atención para todas las organizaciones, incluso las que no estén interesadas en validar sus procesos.

Un buen programa de capacitación inicia desde el proceso de ingreso del personal. Si bien las actividades a desempeñar en su rol se pueden aprender y desarrollar con un programa de capacitación y liberación de competencias, es importante establecer pautas claras para acordar el mínimo grado del personal que ingresa.

Para los procesos de capacitación, FSSC 22000 y otras normas del entorno de producción agroindustrial hablan de un esquema básico de capacitación del personal que consta de 4 etapas: Capacitar, en donde se dan todas las herramientas teóricas prácticas al personal; evaluación: donde se establece si se ha desarrollado de manera correcta el tema y fue interiorizado por el personal capacitado esta evaluación puede ser teórico-práctica; entrenamiento: es una etapa en la que la persona si bien realiza la actividad por la cual fue capacitada, debe tener un acompañamiento suficiente para evitar errores o la aplicación de malas prácticas que puedan afectar a los procesos internos de la planta; y por último, el seguimiento: es una estrategia para evidenciar si la persona capacitada cumple con las expectativas definidas en el proceso de capacitación, este seguimiento debe ser más frecuente en persona que están iniciando el aprendizaje, pero el seguimiento debe ser constante a todo el personal, muchas veces las organizaciones no cuentan con estrategias para capacitar de manera continua y es ahí donde pueden ocurrir la caída en calidad de los procesos, la periodicidad de las capacitaciones sobre cada actividad aprendida debería ser al menos una vez al año, pero esta temporalidad debe estar también definida bajo el criterio de la criticidad de la actividad y las desviaciones ocurridas sobre estas. La estructura y el “como” aplicar estos pasos es decisión de cada organización, dependiendo de los recursos, el tipo de proceso, y el tipo de actividades que desempeñará el personal.

Una estructura de capacitación recomendada en este documento es la establecida por el autor Dave Meier en su libro “El manual de aprendizaje acelerado”, en este él recomienda varias etapas para la capacitación correcta del personal (Meier, 2000):

- A. Preparación: Se explica el contexto completo y los objetivos establecidos para la capacitación. De no tener este punto el personal que se capacita no tendrá claridad del impacto de los conocimientos que se piensan impartir.

- B. **Presentación:** La presentación del conocimiento debe ser lo más práctica, clara y objetiva posible. Para una adhesión más real de los conocimientos se recomienda que esta capacitación use la mayor cantidad de recursos pedagógicos, una actividad recomendada puede ser llevar el conocimiento teórico a la práctica real mostrando el cómo realizar las actividades en que se piensan capacitar con el personal identificado como más competente en la actividad.
- C. **Práctica:** Se recomienda llevar al hacer de manera acompañada los conocimientos adquiridos en etapas anteriores. Posterior a este acompañamiento se recomienda hacer un seguimiento exhaustivo en un tiempo prudencial para evitar posibles desviaciones en su proceso de capacitación.
- D. **Rendimiento:** Si bien es recomendable realizar una evaluación de conocimiento de los temas compartidos, esto solo no demuestra la capacidad del personal. Un seguimiento sobre los objetivos definidos en la capacitación, como por ejemplo mantener en una tendencia adecuada los resultados de parámetros de calidad de los productos terminados.

A pesar de que este esquema no contempla temas alineados a las organizaciones, es claro que cada paso de estos procesos debe ser documentados y medidos con cierta periodicidad (seguimiento) para evitar desviaciones del proceso por pérdida de competencia del personal.

5.1.7 Aprobación de proveedores y compras

La estabilidad de los procesos depende en gran medida de la variabilidad de los insumos. Manejar un mayor número de referencias de un mismo insumo implica aplicar una mayor variabilidad, esto puede aumentar los esfuerzos en las organizaciones cuando se piensa estandarizar y validar un proceso. Si bien, se pueden incluir estas variaciones estableciendo desde el protocolo de validación una mayor robustez al proceso, esta robustez implica un esfuerzo en replicas adicionales en el modelo experimental. Adicionalmente, manejar diferentes gráficos de control de procesos para cada combinación de insumos puede representar un esfuerzo administrativo y de gestión. Se podría considerar que el grado de seguridad que los proveedores dan a insumos, terminan condicionando los esfuerzos que se deben realizar en las organizaciones para asegurar la

calidad productos terminado. Partiendo de esta premisa, esta relación entre calidad de insumos y precio debe ser una decisión consciente y analizada de diversas perspectivas. Dentro de los costos de tener proveedores con poca confiabilidad debe estar considerado los esfuerzos que se deben hacer desde la organización para demostrar la mitigación de esta confiabilidad (Granillo & González , 2021).

Una herramienta clave para establecer la calidad de los proveedores de insumos son las auditorias, estos ejercicios deben contar con el mayor grado de exigencia, se debería hacer un énfasis en los controles de calidad que se le realizan a estos insumos y contar con una trazabilidad adecuada de cada liberación posterior a la venta. Otra opción que se puede explorar (aunque no en todos los casos), es la selección de proveedores que cuenten con una certificación afín a los compromisos de calidad establecidos en el producto (Granillo & González , 2021).

5.2.PRERREQUISITOS TÉCNICOS.

5.1.8 Proceso controlado y estandarizado.

La consistencia en la calidad de los resultados de un proceso depende en gran medida de su grado de estandarización y control estadísticos. Para considerar que las características del proceso se mantienen estables no se mide por la cantidad de desviaciones o incumplimientos respecto a las diferentes variables de calidad, esto es solo el primer paso en una serie de análisis de la información.

La tendencia y la variabilidad de los procesos son dos conceptos necesarios de explorar y que definen el grado de estandarización. Para el entendimiento de estos conceptos se presentan las gráficas de especificación del comportamiento de dos procesos de ultra pasteurización de leche, tomando como límite superior de especificación, el establecido (LSE) por el decreto 616 del 2006 del ministerio de salud nacional de Colombia.

En la figura 1, se evidencia como existe una tendencia clara de aumento de la carga microbiana de microorganismos aerobios mesófilos en la verificación de los lotes de producción. Si bien, en este ejemplo la organización realizó acciones correctivas cuando se evidenció un

incumplimiento regulatorio, muy probablemente el esfuerzo logístico y operativo que implicó la implementación de estas acciones puede llevar a retrasos en la producción, adicionalmente la por perdida de la calidad en las condiciones organolépticas antes del tiempo de vida útil cuando los microorganismos se encuentran cerca del LSE.

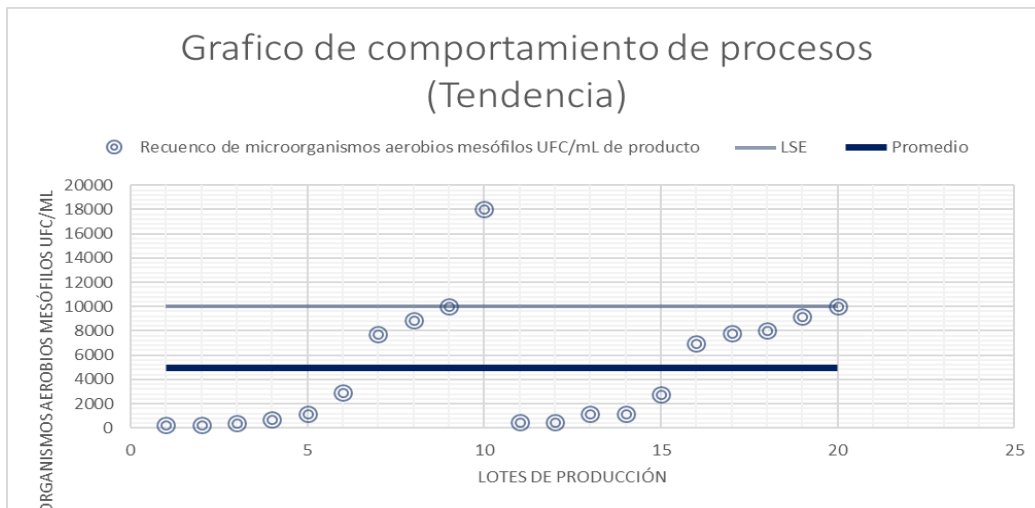


Figura 1: Gráfico de comportamiento de proceso (tendencia). Cervantes & Gutiérrez, 2023.

Por el contrario, en la figura 2 se evidencia un cumplimiento constante de los límites superiores establecidos por norma con una alta variabilidad en los resultados de verificación de la carga de microorganismos aerobios mesófilos, las repercusiones del ejemplo propuesto en este gráfico estarían ligadas a la pérdida del tiempo de vida útil del producto e inconsistencias en las condiciones de calidad de este entre otros problemas.

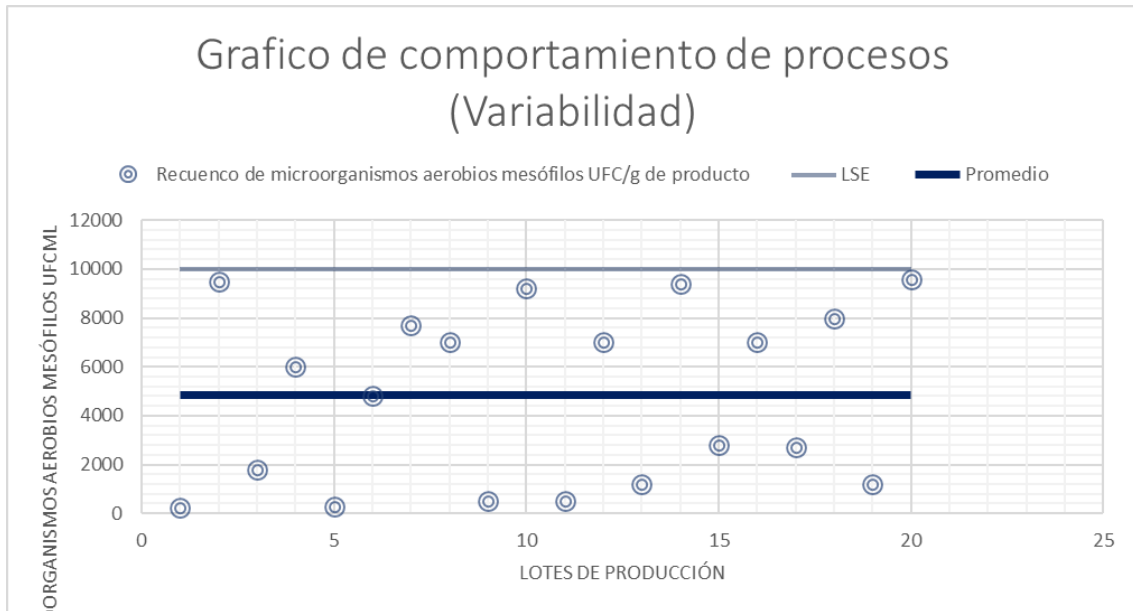


Figura 2: Gráfico de comportamiento de proceso (Variabilidad). Cervantes & Gutiérrez, 2023.

Teniendo claro que la necesidad de toda organización es mantener controlada la tendencia y la variabilidad de su proceso, la estandarización se vuelve una necesidad. Los pasos para la estandarización de un proceso se sintetizan a continuación (Cortes, 2017):

- Definición de procesos: Se plasmas las condiciones actuales del proceso, para esto es necesario el levantamiento de toda la información, se recomienda documentar toda esta información en un gráfico control de proceso.
- Revisión del proceso: Las condiciones actuales del proceso se deben comparar con las características que se piensan alcanzar con el proceso estandarizado.
- Establecer objetivos y diseño del nuevo proceso: Se debe definir los objetivos que se quieren alcanzar con la implementación del proceso estandarizado, no solo buscando el cumplimiento de requisitos reglamentarios, también se recomienda incluir requisitos internos de la organización que vayan más alineados a la productividad. En este punto se debe considerar estructurar los registros necesarios que den evidencia del funcionamiento correcto del diseño del proceso puesto en marcha.

- Analizar los impactos del cambio al proceso: La planificación del cambio como parte implícita de la gestión del cambio es una indicación tacita de todas las organizaciones que implementas sistemas de gestión de la inocuidad, los estándares de la planificación están dispuestos en todas las normas de SGI. Para el caso de la validación se procesos se debe considerar todas las aristas de los cambios establecidos para obtener una retroalimentación de todas las áreas y poder establecer medidas que mitiguen estos riesgos en su implementación.

Nota: Los límites de especificación dados por norma no son la única variable que considerar dentro de un gráfico de control, existe límites establecidos tanto superiores como inferiores. Estos límites son dados por el comportamiento de la tendencia y variabilidad de los datos tomados. Estos límites también definidos como límites de alerta son de importancia para definir un control interno al proceso considerando el comportamiento de dicho proceso.

5.1.9 Identificación peligro

A pesar de que este concepto hace parte de una actividad mayor conocida como la evaluación del riesgo, siendo esta uno de los 3 pilares del análisis de riesgo, la gestión y la comunicación del riesgo. Para el caso de la validación de procesos es necesario el conocimiento completo del peligro a controlar. El conocer perfiles de resistencia a calor, cinética de crecimiento, interacción química con el alimento, entre otros, toman importancia en la escogencia de las condiciones de producción. Otras utilidades del conocimiento claro del peligro se podrían considerar la identificación de medidas de mitigación más específica, permite determinar la procedencia del peligro.

5.1.10 Identificación del peor caso

El peor caso o “worst case”, es un término acuñado en la validación de procesos para definir las condiciones desfavorables en el cual el proceso debería funcionar al momento de ponerse en marcha.

La decisión de cuál sería la condición desfavorable debe contemplar necesariamente el conocimiento claro del peligro a controlar y el efecto de la medida de control sobre el mismo. Dentro de la estructuración del protocolo de validación se debe describir de manera detallada por qué se tomaron estas condiciones de concentración del peligro y las condiciones desfavorables del proceso.

Un ejemplo de estas decisiones se puede ver claramente en la validación de procesos térmicos para la eliminación de microorganismos. Se requiere identificar claramente cual microorganismo y en que concentración objetivo se desea reducir considerando la concentración aceptable de las materias primas que ingresan a dicho proceso. Normalmente se habla de que un proceso térmico es adecuado cuando asegura una disminución de 5 Log del microorganismo objetivo, pero esto puede ser revaluado dependiendo de si se cuenta con límites máximos de microorganismos en las materias primas que ingresan al proceso.

En este orden de ideas, el definir el peor caso también implica un conocimiento completo de las variables de la producción. No obstante, hay que entender que la capacidad de un proceso para mitigar o eliminar peligros no solo depende de la concentración del analito; los equipos y sus condiciones preestablecidas, así como las condiciones ambientales de los mismos juega un papel determinante para el funcionamiento correcto del proceso. Los operarios y su nivel de experticia es otro punto a tener en cuenta cuando los procesos no son totalmente tecnificados.

La sumatoria de cada peor caso deben validarse dentro del diseño experimental establecido en el protocolo de validación. Se debe tener una verificación de que efectivamente las condiciones desfavorables del proceso están establecidas, como por ejemplo el uso de data loggers en equipos de calentamiento, la concentración inicial del producto cargado con el microorganismo a eliminar y las condiciones ambientales establecidas para el uso de equipos de calentamiento.

6. CAPITULO 3: ESTABLECER LAS VARIABLES ESTADÍSTICAS A TENER EN CUENTA EN EL DESARROLLO DE UNA VALIDACIÓN DE PROCESOS APLICABLES A LA INDUSTRIA ALIMENTARIA.

6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

6.1.1. Medidas de tendencia central.

Las medidas de tendencia son los valores que informan sobre el centro de distribución de la muestra o de una población estadística. Valor en torno al cual los datos o mediciones de una variable tienden a aglomerarse o concentrarse. (Gutiérrez & De La Vara, 2013).

a. Media muestral.

Es también conocida como promedio aritmético de un conjunto de datos, y se obtiene al sumarlos y el resultado se divide entre el número de datos.

Teniendo en cuenta que $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ son los datos numéricos de una muestra; entonces, la medida más usual de su tendencia central es proporcionada por la media (o promedio) muestral, que es igual a la media aritmética de todos los datos, es decir, la media muestral se obtiene sumando todos los datos y el resultado de la suma se divide entre el número de datos (n). La media muestral es representada por \bar{X} (Gutierrez & De La Vara, 2013).

$$\bar{X} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

El histograma y la tabla de frecuencias permiten visualizar la tendencia central y dispersión de un conjunto de datos, además muestran la forma en que los datos se distribuyen dentro de su rango de variación. El histograma es una representación gráfica, en forma de barras, de la distribución de un conjunto de datos o una variable, donde los datos se clasifican por su magnitud en cierto número de grupos o clases, y cada clase es representada por una barra, cuya longitud es proporcional a la frecuencia de los valores representados. Por lo general, el eje

horizontal está formado por una escala numérica para mostrar la magnitud de los datos; mientras que en el eje vertical se representan las frecuencias. Comúnmente el histograma se obtiene a partir de la tabla de frecuencias. Para obtener ésta, primero se divide el rango de variación de los datos en cierta cantidad de intervalos que cubren todo el rango, y después se determina cuántos datos caen en cada intervalo.

$$\# \text{ Intervalos} = 1 + 3.33 \lg_{10}(n)$$

Ejemplo 1: En un proceso donde se fabrica producto listo para consumo (Brownie), una de las características con las que debe cumplir el producto es el peso neto declarado, este debe ser de 80g con una tolerancia de ± 2 g . Así para considerar que el producto es apto el peso neto debe estar entre 78g y 82g. En un muestreo realizado de control de peso se obtuvieron 55 datos mostrados a continuación:

80.00	80.00	80.10	80.00	80.00	80.10
80.10	80.00	80.00	80.10	80.00	80.80
80.10	80.40	80.30	80.10	81.10	81.00
80.00	80.50	80.50	80.80	81.40	81.90
79.80	79.90	80.00	79.90	81.80	82.00
79.50	80.00	80.10	80.00	80.40	80.50
80.10	80.00	79.90	80.10	80.30	80.50
79.50	80.00	80.00	80.00	80.80	80.30
80.00	80.10	80.00	80.00	79.90	80.40
84.00					

Se desea hallar el promedio de los datos y realizar un histograma con ellos

$$\bar{X} = \frac{80.00 + 80.10 + 80.10 + \dots + 84.00}{55} = \frac{\sum_{i=1}^{55} \text{Pesos netos}}{55}$$

$$\bar{X} = 80.35 \text{ g}$$

$$\# \text{ Intervalos} = 1 + 3.33 \log_{10}(n)$$

$$\# \text{Intervalos} = 1 + 3.33 \log_{10}(55)$$

$$\# \text{Intervalos} = 6.74$$

El valor de 6.7 se aproxima a 7, y luego se realiza la tabla de frecuencias:

Clase	Peso, x	Frecuencia	Frecuencia porcentual
1	79.5 <x≤ 80.2	36	65.45
2	80.2 <x≤ 80.9	13	23.64
3	80.9 <x≤ 81.6	3	5.45
4	81.6 <x≤ 82.3	2	3.64
5	82.3 <x≤ 83	0	0.00
6	83 <x≤ 83.7	0	0.00
7	83.7 <x≤ 84.4	1	1.82

Tabla 1: Tabla de frecuencias para peso de producto. Cervantes & Gutiérrez, 2023.

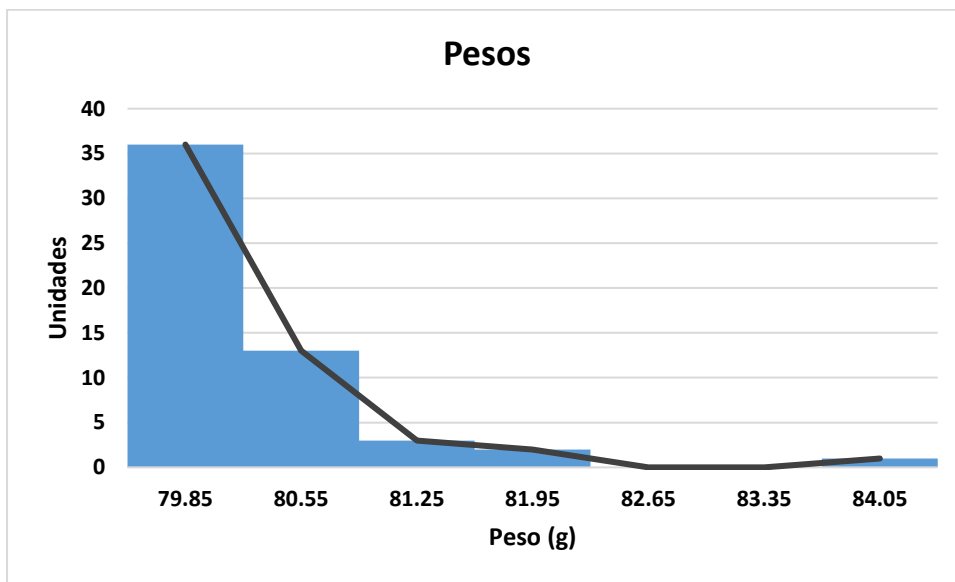


Figura 3: Histograma para pesos de producto. Cervantes & Gutiérrez, 2023.

Una pequeña cantidad de mediciones muy extremas o atípicas son identificadas con facilidad mediante un histograma, debido a que aparecen una o más barras pequeñas bastante

separadas o aisladas del resto. Un dato raro refleja una situación especial que se debe investigar, en el ejemplo podemos apreciar que la ultima barra posee un dato que es atípico ya que es muy diferente a las generalidades del conjunto de datos.

b. Mediana.

Mediana es la medida de tendencia central que es igual al valor que divide a la mitad a los datos cuando son ordenados de menor a mayor. Se nos puede presentar dos casos para calcularla cuando el número de datos es impar, se deben ordenar de manera creciente y el dato que quede en medio de dicho ordenamiento será la mediana. Y si por el contrario el número de datos es par, entonces la mediana se calcula dividiendo entre dos la suma de los números que están en el centro del ordenamiento anteriormente realizado. La mediana es representada por \tilde{X} (Gutierrez Pulido & De La Vara Salazar, 2013).

Ejemplo 2: Teniendo en cuenta los datos del ejemplo 1, se organizan de menor a mayor, al tratarse de un numero de datos impar la mediana será el dato que esté exactamente en la mitad , el numero de datos totales para el ejemplo es 55 por ende el dato numero 28 divide exactamente en dos partes iguales 27 y 27 el conjunto de datos:

79.50	79.50	79.80	79.90	79.90	79.90
79.90	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00
80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00
80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00
80.00	80.00	80.10	80.10	80.10	80.10
80.10	80.10	80.10	80.10	80.10	80.10
80.30	80.30	80.30	80.40	80.40	80.40
80.50	80.50	80.50	80.50	80.80	80.80
80.80	81.00	81.10	81.40	81.80	81.90
84.00					

c. Moda

Es la medida de tendencia central de un conjunto de datos que es igual al dato que se repite más veces, podemos tener el caso en que varios datos se repiten el mismo número de veces o tienen la misma frecuencia relativa de repetición, entonces cada uno de ellos es una moda, y se dice que el conjunto de datos es multimodal. Cuando la media es muy diferente a la mediana es señal de que existen datos atípicos o existe un sesgo (Gutiérrez Pulido & De La Vara Salazar, 2013).

Ejemplo3: Continuando con el ejemplo 1, el dato que más se repite es 80.00 un total de 19 veces.

6.1.2. Medidas de dispersión

Es muy importante y necesario saber qué tan diferentes son entre sí, es decir, es preciso determinar su variabilidad o dispersión. Esto es un elemento vital en el estudio de capacidad de un proceso:

a. Rango Es la medición de la variabilidad de un conjunto de datos que es resultado de la diferencia entre el dato mayor y el dato menor de tal conjunto. El rango mide la amplitud de la variación de un grupo de datos, y también es independiente de la magnitud de los datos. (Gutierrez & De La Vara, 2013).

Ejemplo 4: Para el conjunto de datos del ejemplo 2 donde ya se encuentran organizados de mayor a menor se toma el último dato y el primer 84 y 79.5 respectivamente para hallar el rango

$$R = x_{mayor} - x_{menor}$$

$$R = 84.00 - 79.50$$

$$R = 4.5$$

El **rango móvil** es el valor absoluto de la diferencia entre dos o más puntos consecutivos.

$$R_m = |x_n - x_{n-1}|$$

b. Desviación Estándar

Es la medida más usual de variabilidad e indica qué tan esparcidos están los datos con respecto a la media; se denota con la letra S y se calcula mediante la siguiente expresión:

$$S = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n x_i)^2}{n}}{n - 1}}$$

Donde x_1, x_2, \dots, x_n son las observaciones numéricas de la muestra, n su tamaño y \bar{x} es la media muestral. La desviación estándar mide la distancia que en “promedio” hay entre los datos y la media; por ello, entre más grande sea el valor de la desviación estándar habrá mayor variabilidad en los datos. Además, S no muestra la magnitud de los datos, sólo refleja lo retirado que están los datos de la media y, al igual que ésta, es afectada por datos atípicos. La desviación estándar es expresada en las mismas unidades de medición de los datos. (Gutiérrez Pulido & De La Vara Salazar, 2013).

Ejemplo 5: En este punto hallaremos la desviación estándar del conjunto de datos del ejemplo 1

$$S = \sqrt{\frac{(80.00 - 80.35)^2 + (80.10 - 80.3)^2 + \dots + (84.00 - 80.35)^2}{55 - 1}}$$

$$S = 0.73$$

c. Coeficiente de variación

Medida de variabilidad que indica la magnitud relativa de la desviación estándar en comparación con la media. Se denota como CV.

El CV es útil para comparar la variación de dos o más variables que están medidas en diferentes escalas o unidades de medición. Este coeficiente suele interpretarse como una medición en términos porcentuales de la variación de una variable

$$CV = \frac{S}{\bar{x}} * 100$$

Ejemplo 6: Continuando con los ejemplos anteriores y teniendo en cuenta que la desviación estándar $S=0.73$ y la media $\bar{x}=80.35$ se halla el coeficiente de variación

$$CV = \frac{0.73}{80.35} * 100$$
$$CV = 0.9$$

Varianza

El cuadrado de la desviación estándar S^2 , es conocido como varianza muestral, continuando con el ejemplo 1 tenemos que la varianza será igual a:

$$S^2 = (0.73)^2$$
$$S^2 = 0.53$$

6.1.3. Gráficos

a. Diagrama de dispersión

Teniendo dos variables numéricas X y Y, que son medidas usualmente sobre el mismo elemento de la muestra de una población o proceso, el diagrama de dispersión es un gráfico del tipo X-Y, donde cada elemento de la muestra es representado mediante un par de valores (x_i, y_i) y el punto correspondiente en el plano cartesiano X-Y.

El objetivo de esta gráfica es analizar la forma en que estas dos variables están relacionadas. Por ejemplo, estudiar la relación del tiempo (X) y temperatura (Y) de un proceso que debe tener la temperatura controlada, o podría ser de interés investigar la relación entre una variable de entrada (X) de un proceso con el valor de alguna característica de calidad (Y) del producto final. Al graficar todos los puntos, es decir, todas las parejas de valores (x_i, y_i), si se observa que los puntos siguen algún patrón definido, esto será evidencia de una posible relación entre las dos variables.

Existen diagrama de dispersión donde no se evidencia un patrón definido, en estos casos se habla de una correlación débil, también existen patrón que se comportan como una parábola donde en unos puntos x aumenta e y también, o donde y disminuye y x aumenta; puede existir graficas

donde los puntos están aislados y se salen del patrón general del resto de puntos. (Gutierrez & De La Vara, 2013)

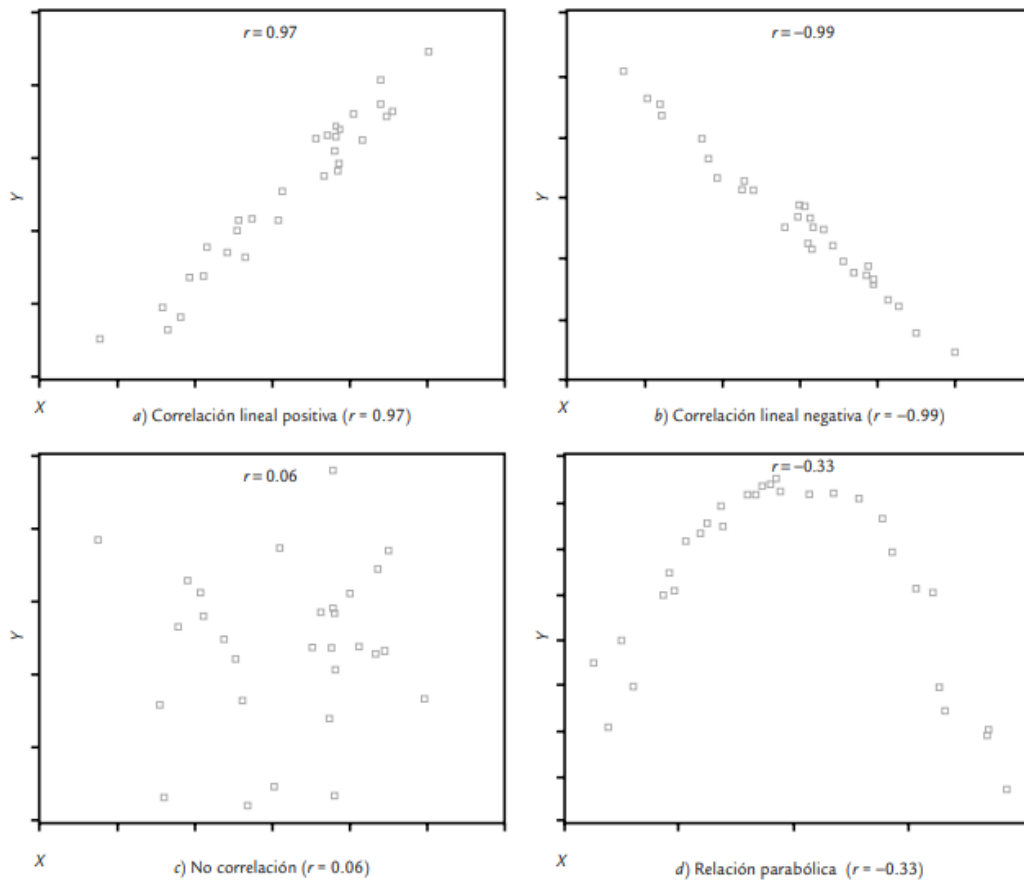


Figura 4. Algunos patrones de correlación. (Gutierrez & De La Vara, 2013).

b. Cartas de control.

Es una gráfica que sirve para observar y analizar la variabilidad y el comportamiento de un proceso a través del tiempo, Así, es posible distinguir entre variaciones por causas comunes (Es aquella que permanece día a día, lote a lote y es aportada en forma natural por las condiciones de las 6 M que son Materiales, Mano de obra, Medio Ambiente, Maquinaria, Método, Mediciones) y especiales o atribuibles (es causada por situaciones o circunstancias especiales que no están de manera permanente en el proceso), lo que ayudará a caracterizar el funcionamiento del proceso y decidir las mejores acciones de control y de mejora. Cuando se habla de analizar el proceso nos referimos principalmente a las variables de salida (características de calidad), pero las cartas de

control también pueden aplicarse para analizar la variabilidad de variables de entrada o de control del proceso y producto.

Límites de control: Cabe aclarar que los límites de una carta de control no son las especificaciones, tolerancias o deseos para el proceso. Por el contrario, se calculan a partir de la variación del estadístico (datos) que se representa en la carta. De esta forma, la clave está en establecer los límites para cubrir cierto porcentaje de la variación natural del proceso, pero se debe tener cuidado de que tal porcentaje sea el adecuado, ya que si es demasiado alto (99.999999%) los límites serán muy amplios y será más difícil detectar los cambios en el proceso; mientras que si el porcentaje es pequeño, los límites serán demasiado estrechos y con ello se incrementará el error tipo 1 (decir que se presentó un cambio cuando en realidad no lo hubo).

Para calcular los límites de control se debe actuar de forma que, bajo condiciones de control estadístico, los datos que se grafican en la carta tengan una alta probabilidad de caer dentro de tales límites. Por lo tanto, una forma de proceder es encontrar la distribución de probabilidades de la variable, estimar sus parámetros y ubicar los límites de manera que un alto porcentaje (99.73%) de la distribución esté dentro de ellos. Esta forma de proceder se conoce como límites de probabilidad. Una forma más sencilla y usual se obtiene a partir de la relación entre la media y la desviación estándar de W . sea W el estadístico que se va a graficar en la carta, supongamos que su media es μ_w y su desviación estándar σ_w , entonces el límite de control inferior (LCI), la línea central y el límite de control superior (LCS) están dados por:

$$LCI = \mu_w - 3\sigma_w$$

$$\text{Línea central} = \mu_w$$

$$LCS = \mu_w + 3\sigma_w$$

Con estos límites y bajo condiciones de control estadístico se tendrá una alta probabilidad de que los valores de W estén dentro de ellos. En particular, si W tiene distribución normal, tal probabilidad será de 0.9973. (Gutierrez & De La Vara, 2013).

c. Tipos de cartas de control

- **Carta de control para variables:** Diagramas que se aplican a variables o características de calidad de naturaleza continua (peso, volumen, longitud, etcétera).

Existen muchos procesos industriales considerados de tipo “masivo”, en el sentido de que producen muchos artículos, partes o componentes durante un lapso pequeño. Por ejemplo: máquinas empacadoras, procesos de llenado, moldeo de piezas de plástico, torneado de una pieza metálica, el corte de una pieza, etc. Algunos de estos procesos realizan miles de operaciones por día, mientras que otros efectúan varias decenas o centenas. En ambos casos se está ante un proceso masivo. Si, además, las variables de salida de interés son de tipo continuo, entonces estamos ante el campo ideal de aplicación de las

- **Cartas de control $\bar{X} - R$.**

La idea es la siguiente: imaginemos que a la salida del proceso fluyen (uno a uno o por lotes) las piezas resultantes del proceso, cada determinado tiempo o cantidad de piezas se toma un número pequeño de piezas (subgrupo) a las que se les medirá una o más características de calidad. Con las mediciones de cada subgrupo se calculará la media y el rango, de modo que cada periodo de tiempo (una hora por ejemplo) se tendrá una media y un rango muestral que aportarán información sobre la tendencia central y la variabilidad del proceso, respectivamente.

Con la carta \bar{X} se analiza la variación entre las medias de los subgrupos, para detectar cambios en la media del proceso. Mientras que con la carta R se analiza la variación entre los rangos de los subgrupos, lo cual permite detectar cambios en la amplitud o magnitud de la variación del proceso.

- **Límites de control de la carta \bar{X}**

Los límites de este tipo de carta de control de control están determinados por la media y la desviación estándar del estadístico W que se grafica en la carta, mediante la expresión $\mu_w \pm$

$3\sigma_w$, En el caso de la carta de medias, el estadístico W es la media de los subgrupos, \bar{X} , por lo que los límites están dados por:

$$\mu_{\bar{x}} \pm 3\sigma_{\bar{x}}$$

Donde $\mu_{\bar{x}}$ representa las medias de las medias y $\sigma_{\bar{x}}$ la desviación estándar de las medias, que se estiman de la siguiente manera

$$\mu_{\bar{x}} = \bar{\bar{X}} \text{ y } \sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

donde $\bar{\bar{X}}$ es la media de las medias de los subgrupos, σ la desviación estándar del proceso, que indica qué tan variables son las mediciones individuales y n es el tamaño de subgrupo. Como en un estudio inicial no se conoce σ , la manera de estimar σ es más apropiada para la carta X, y parte de sólo considerar la variabilidad dentro de muestras a través de los rangos de los subgrupos, y la estimación está dada por:

$$\hat{\sigma} = \frac{\bar{R}}{d_2}$$

Donde \bar{R} es la media de los rangos de los subgrupos y d_2 es una constante que depende de n, el tamaño de subgrupo o muestra. En el anexo A se dan varios valores de d_2 para distintos valores de n. De esta manera, tres veces la desviación estándar de las medias se estima con:

$$3\sigma_{\bar{x}} = 3 \left(\frac{\bar{R}}{d_2 \sqrt{n}} \right) = \frac{3\bar{R}}{d_2 \sqrt{n}} = A_2 \bar{R}$$

Con esto realizaremos el cálculo para una carta de control \bar{X} , en un estudio inicial

$$LCI = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R}$$

$$\text{Línea central} = \bar{\bar{X}}$$

$$LCS = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R}$$

Ejemplo 7: Partiendo de los datos del ejemplo 1, y teniendo en cuenta que $ES = 82.5$ y $EI = 78.5$, organizando en los datos en subgrupos de 5 datos tenemos que:

Tabla 2: Tabla de datos para la construcción de gráfico. Cervantes & Gutiérrez, 2023.

Subgrupo	Mediciones de Peso					Media	Rango
1	80.00	80.00	80.10	80.00	80.00	80.02	0.10
2	80.10	80.10	80.00	80.00	80.10	80.06	0.10
3	80.00	80.80	80.10	80.40	80.30	80.32	0.80
4	80.10	81.10	81.00	80.00	80.50	80.54	1.10
5	80.50	80.80	81.40	81.90	79.80	80.88	2.10
6	79.90	80.00	79.90	81.80	82.00	80.72	2.10
7	79.50	80.00	80.10	80.00	80.40	80	0.90
8	80.50	80.10	80.00	79.90	80.10	80.12	0.60
9	80.30	80.50	79.50	80.00	80.00	80.06	1.00
10	80.00	80.80	80.30	80.00	80.10	80.24	0.80
11	80.00	80.00	79.90	80.40	84.00	80.86	4.10

$$\bar{\bar{X}} = 80.35 \quad \bar{R} = 1.25$$

$$LCI = 80.35 - 0.577 * (1.25) = 79.63$$

$$\text{Línea central} = 80.35$$

$$LCS = 80.35 + 0.577 * (1.25) = 81.07$$

Estos límites reflejan la variación esperada para las medias muestrales de tamaño n , mientras

el proceso no tenga cambios importantes. Se espera que las medias del peso de 5 productos varíen de 79.63 a 81.07 a 15.7. De esta manera, estos límites son utilizados para detectar cambios en la media del proceso y evaluar su estabilidad, de ninguna manera se deben utilizar para evaluar la capacidad, puesto que estos límites de control no son los de especificaciones o tolerancias, ya que mientras que los primeros se han calculado a partir de la información del proceso, las especificaciones son fijadas desde el diseño del producto.

Los límites de control en una carta de medias tampoco son iguales a los límites reales o naturales del proceso, estos últimos están dados por:

$$\text{Límite real superior} = \mu + 3\sigma$$

$$\text{Límite real inferior} = \mu - 3\sigma$$

Y reflejan la variación esperada para las mediciones individuales, y no para la media de n productos.

Así, los límites reales se pueden obtener estimando la desviación estándar del proceso σ , a través del método de rangos:

$$\hat{\sigma} = \frac{\bar{R}}{d_2} = \frac{1.25}{2.236} = 0.559$$

$$\text{Límite real superior} = 80.35 + 3(0.559) = 82.027$$

$$\text{Límite real inferior} = 80.35 - 3(0.559) = 78.673$$

Como podemos determinar según los valores calculados podemos esperar que el peso varíe de 78.673 a 82.027 y estos valores no exceden las especificaciones por lo tanto podemos decir que el proceso es capaz, además lo podemos corroborar

$$C_p = \frac{ES - EI}{6\sigma} = \frac{82.5 - 78.5}{6 * 0.559} = 1.19$$

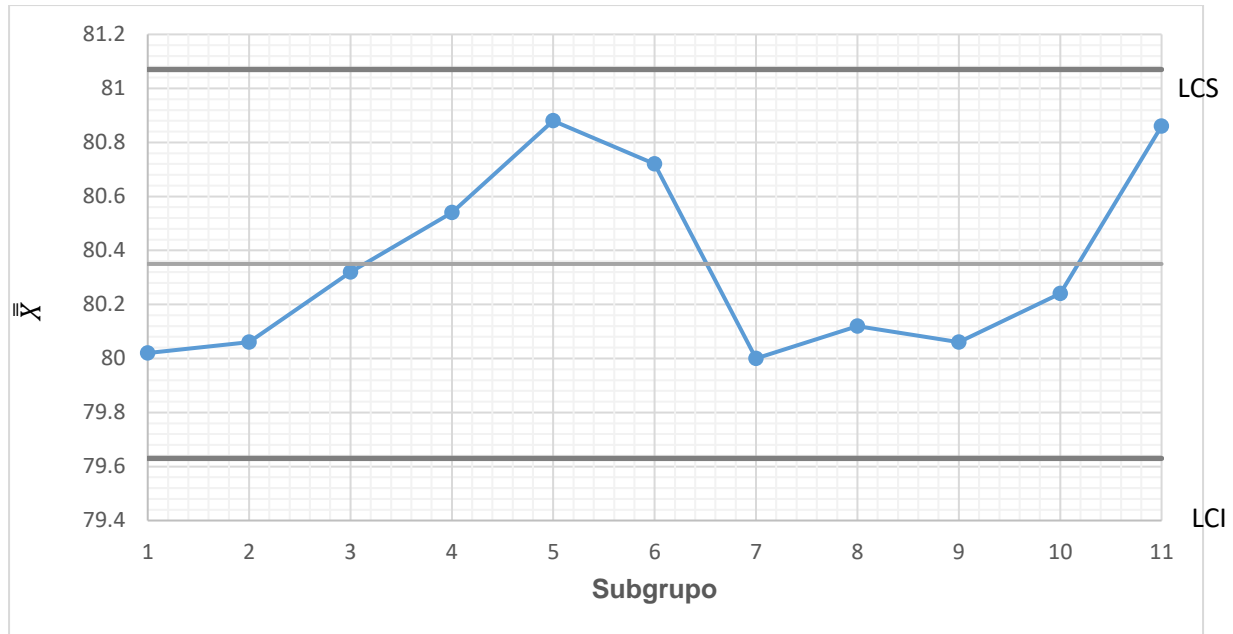


Figura 5: Carta de Control \bar{X} Cervantes & Gutiérrez, 2023.

- **Límites de control de la carta R**

Con esta carta se detectarán cambios en la amplitud o magnitud de la variación del proceso, y sus límites se determinan a partir de la media y la desviación estándar de los rangos de los subgrupos, ya que en este caso es el estadístico W se grafica en la carta R . Por ello, teniendo en cuenta que μ_R representa la media de los rangos y σ_R la desviación estándar de los rangos, los límites se obtienen con la expresión:

$$\mu_R \pm 3\sigma_R$$

$$\mu_R = \bar{R}$$

$$\sigma_R = d_3\sigma = d_3\left(\frac{\bar{R}}{d_2}\right)$$

Donde \bar{R} es la media de los rangos de los subgrupos, σ la desviación estándar del proceso y d_3 es una constante que depende de n , el tamaño de subgrupo o muestra (Ver anexo A).

Como por lo general en un estudio inicial no se conoce σ , ésta puede estimarse a través de $\frac{\bar{R}}{d_2}$

Con esto realizaremos el cálculo para una carta de control \bar{X} , en un estudio inicial:

$$LCI = \bar{R} - 3d_3 \left(\frac{\bar{R}}{d_2} \right) = \left[1 - 3 \left(\frac{d_3}{d_2} \right) \right] \bar{R} = D_3 \bar{R}$$

$$\text{Línea central} = \bar{R}$$

$$LCS = \bar{R} + 3d_3 \left(\frac{\bar{R}}{d_2} \right) = \left[1 + 3 \left(\frac{d_3}{d_2} \right) \right] \bar{R} = D_4 \bar{R}$$

Ejemplo 8: Partiendo de los datos calculados del ejemplo anterior, buscando los valores de D_3 y D_4 en el anexo A y remplazamos en las ecuaciones:

$$LCI = 0 \times 1.25 = 0$$

$$\text{Línea central} = 1.25$$

$$LCS = 2.115 \times 1.25 = 2.644$$

Para que el proceso sea considerado potencialmente capaz de cumplir con especificaciones, se requiere que la variación real (natural) siempre sea menor que la variación tolerada. De aquí que lo deseable es que el índice Cp sea mayor que 1; y si el valor del índice Cp es menor que uno, es una evidencia de que el proceso no cumple con las especificaciones.

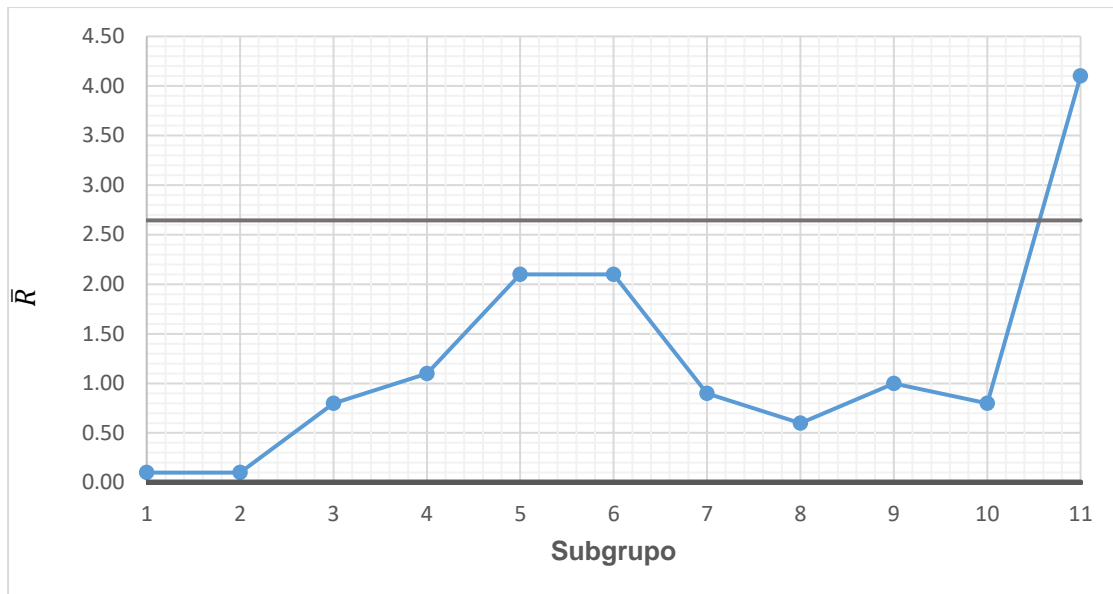


Figura 6: Carta de Control \bar{R} . Cervantes & Gutiérrez, 2023.

- **Carta de individuales**

La carta de individuales es un diagrama para variables de tipo continuo, pero en lugar de aplicarse a procesos semi masivos o masivos como es el caso de la carta $\bar{X} - R$, se emplea en procesos lentos, en los cuales para obtener una muestra de la producción se requerirían periodos relativamente largos, de aquí que lo más razonable sea hacer el control basándose directamente en las mediciones individuales. Ejemplos de este tipo de procesos son:

- Procesos químicos que trabajan por lotes.
- Industria de bebidas alcohólicas, en las que deben pasar desde una hasta más de 100 horas para obtener resultados de los procesos de fermentación y destilación.
- Procesos en los que las mediciones cercanas sólo difieren por el error de medición. Por ejemplo, temperaturas en procesos, humedad relativa en el medio ambiente, etcétera.
- Algunas variables administrativas cuyas mediciones se obtienen cada día, cada semana o más. Por ejemplo, mediciones de productividad, de desperdicio, de consumo de agua, electricidad, combustibles. (Gutierrez & De La Vara, 2013).

- **Carta de rangos móviles:**

La carta de rangos móviles se ha empleado como complemento a la carta de individuales, donde se grafica el rango móvil de orden 2 para detectar cambios en la dispersión del proceso. Sin embargo, estudios recientes demostraron que la carta de individuales es suficientemente robusta para detectar cambios tanto en la media como en la dispersión del proceso, ya que cuando una medición individual se dispara esto afecta directamente los dos rangos móviles en los que participa. Por ello, hay una tendencia a utilizar sólo la carta de individuales. (Gutierrez & De La Vara, 2013)

- **Carta de control para atributos:**

Diagramas que se aplican al monitoreo de características de calidad del tipo “pasa, o no pasa”, o donde se cuenta el número de no conformidades que tienen los productos analizados. (Gutierrez & De La Vara, 2013)

6.2.ESTADÍSTICA INFERENCIAL

La estadística inferencial tiene como objetivo establecer las características de una población o proceso con base en la información contenida en una muestra. Por lo general, la inferencia se divide en estimación y prueba de hipótesis, y se apoya en cantidades o estadísticos calculados de las observaciones de la muestra. Los estadísticos, como medidas o funciones de los datos muestrales, que no contienen parámetros desconocidos, ayudan a caracterizar la distribución de tales datos. (Gutierrez & De La Vara, 2013).

a. Planteamiento de Hipótesis.

Es una afirmación sobre los valores de los parámetros de una población o proceso, que puede probarse a partir de la información contenida en una muestra

- **Hipótesis Nula:** La hipótesis nula (denotada por H_0) es la afirmación de que el valor de un parámetro de población (como una proporción, media o desviación estándar) es igual a un valor declarado. La hipótesis nula se prueba en forma directa, en el sentido de que suponemos que es verdadera, y llegamos a una conclusión para rechazar H_0 o no rechazar H_0 . (Triola, 2009).
- **Hipótesis alternativa:** (denotada por H_A) es la afirmación de que el parámetro tiene un valor que, de alguna manera, difiere de la hipótesis nula. (Triola, 2009)

b. Tipo de errores.

Cuando se prueba una hipótesis estadística es una decisión probabilista, cuando se realiza se puede cometer dos tipos de errores: error tipo I o error tipo II. Si se rechaza una hipótesis que debería aceptarse se dice que se comete un error tipo I. Si, por otro lado, se acepta una hipótesis que debería rechazarse, se comete un error tipo II. En cualquiera de los casos ha habido una decisión errónea o se ha hecho un juicio erróneo. (Spiegel & Stephens, 2009).

En toda prueba de hipótesis cada tipo de error tiene una probabilidad de ocurrir. Con α y β se denotan las probabilidades de los errores tipo I y II, respectivamente. Así:

$$\alpha = p \{ \text{error Tipo I} \} = \text{probabilidad de rechazar } H_0 \text{ cuando es verdadera}$$

$$\beta = p \{ \text{error Tipo II} \} = \text{probabilidad de aceptar } H_0 \text{ cuando es falsa}$$

Para que las reglas de decisión (o pruebas de hipótesis) sean buenas, deben diseñarse de manera que se minimicen los errores de decisión. Esto no es sencillo, ya que para cualquier tamaño dado de muestra, al tratar de disminuir un tipo de error suele incrementarse el otro tipo de error. En la práctica, un tipo de error puede ser más importante que otro y habrá que sacrificar uno con objeto de limitar al más notable. La única manera de reducir los dos tipos de error es aumentando el tamaño de la muestra, lo que no siempre es posible.

c. Nivel de significancia

Cuando se prueba determinada hipótesis, a la probabilidad máxima con la que se está dispuesto a cometer un error tipo I se le llama nivel de significancia de la prueba. Esta probabilidad acostumbra denotarse α y por lo general se especifica antes de tomar cualquier muestra para evitar que los resultados obtenidos influyan sobre la elección del valor de esta probabilidad. En la práctica, se acostumbran los niveles de significancia 0.05 o 0.01, aunque también se usan otros valores. Si, por ejemplo, al diseñar la regla de decisión se elige el nivel de significancia 0.05 (o bien 5%), entonces existen 5 posibilidades en 100 de que se rechace una hipótesis que debía ser aceptada; es decir, se tiene una confianza de aproximadamente 95% de que se ha tomado la decisión correcta. En tal caso se dice que la hipótesis ha sido rechazada al nivel de significancia 0.05, lo que significa que la hipótesis tiene una probabilidad de 0.05 de ser errónea. (Spiegel & Stephens, 2009).

6.3.PRUEBAS COMPARATIVAS.

6.2.1. Homoceasticidad.

El supuesto de Homocedasticidad, es considerado como uno de los supuestos más importantes dentro del modelo clásico de regresión lineal, dado que la distribución de errores respecto al plano de regresión debe ser constante es decir uniforme a lo largo de los valores pronosticados. La homoscedasticidad se refiere a una condición en la que la varianza del residuo, o término de error, en un modelo de regresión es constante. Es decir, el término de error no varía mucho cuando cambia el valor de la variable de predicción. Otra forma de decir esto es que la varianza de los puntos de datos es aproximadamente la misma para todos los puntos de datos y heteroceansticidad.

Para comprobar el supuesto homocedasticidad, uno de las pruebas más populares es la de Breusch – Pagan Godfrey. Esta prueba fue propuesta por Breusch y Pagan (1979) y consiste en ajustar un modelo de regresión lineal con variable respuesta dada por residuales del modelo original al cuadrado y como covariables las variables del modelo original. El procedimiento para efectuar esta prueba es el siguiente:

6.2.2. Heterocedasticidad

La heterocedasticidad es la existencia de una varianza no constante en las perturbaciones aleatorias de un modelo econométrico.

6.2.2.1. Causas frecuentes de heterocedasticidad.

- a. **VARIABLES EXPLICATIVAS CUYO RECORRIDO TENGA UNA GRAN DISPERSIÓN RESPECTO A SU PROPIA MEDIA:** En esta situación, los modelos de corte transversal son especialmente susceptibles a registrar heterocedasticidad. La disposición arbitraria de las observaciones en este caso (puede responder, por ejemplo, al orden alfabético de las observaciones de la endógena o al modo en que se han obtenido los datos o a cualquier otra razón) pueden agrupar, casualmente, observaciones que presenten valores grandes en una determinada variable explicativa y lo mismo con valores pequeños de esta misma variable.
- b. **OMISIÓN DE VARIABLES RELEVANTES EN EL MODELO ESPECIFICADO:** Evidentemente, cuando se ha omitido una variable en la especificación, dicha variable quedará parcialmente recogida en el comportamiento de las perturbaciones aleatorias, pudiendo introducir en éstas su propia variación, no necesariamente fija.
- c. **CAMBIO DE ESTRUCTURA:** El hecho de que se produzca un cambio de estructura determina un mal ajuste de los parámetros al conjunto de los datos muestrales.
- d. **EMPLEO DE VARIABLES NO RELATIVIZADAS:** De un modo similar al comentado en el caso A), aquellas observaciones que contengan un valor mayor de una variable explicativa concreta (sospechosa de ser la que produce la heterocedasticidad) pueden originar valores del error diferentes.

Observadas las causas frecuentes de heterocedasticidad, es fácil deducir que la varianza no constante de las perturbaciones aleatorias viene casi siempre inducida por alguna variable, presente o no en el modelo, por lo que se podrían distinguir dos componentes en la varianza heterocedástica resultante del modelo: una cambiante, proveniente de esa variable que induce el problema, y una constante, que sería la que se daría si el modelo hubiera sido bien planteado. (De Arce, 2001).

6.2.3. ANOVA (Análisis de Varianza).

El análisis de varianza (ANOVA) es un método de prueba de igualdad de tres o más medias poblacionales, por medio del análisis de las varianzas muestrales. Para utilizar el ANOVA de forma satisfactoria deben cumplirse tres tipos de hipótesis, aunque se aceptan ligeras desviaciones de las condiciones ideales:

- La variable dependiente sigue una distribución normal dentro de cada grupo.
- La varianza de cada población es la misma (homocedasticidad).
- Las observaciones son independientes y conforman una muestra aleatoria. (Boqué & Maroto)

Ejemplo 9: Tenemos de 5 laboratorios que analizan n_k veces con el mismo procedimiento la concentración de Pb en una misma muestra de agua de río. El objetivo del ANOVA aquí es comparar los errores sistemáticos con los aleatorios obtenidos al realizar diversos análisis en cada laboratorio. Hemos comentado antes que son condiciones importantes que cada laboratorio analice sus muestras de manera independiente y con precisiones parecidas a las del resto de laboratorios.

Resultados	Laboratorio A	Laboratorio B	Laboratorio C	Laboratorio D	Laboratorio E
1	2.3	6.5	1.7	2.1	8.5
2	4.1	4.0	2.7	3.8	5.5
3	4.9	4.2	4.1	4.8	6.1
4	2.5	6.3	1.6	2.8	8.2
5	3.1	4.4	4.1	4.8	-
6	3.7	-	2.8	3.7	-
7	-	-	-	4.2	-
Suma	20.6	25.4	17.0	26.2	28.3
Valor medio, \bar{X}_k	3.4	5.1	2.8	3.7	7.1
n_k	6	5	6	7	4
Media aritmética de todos los resultados, $\bar{\bar{X}} = 4.2$					
Número total de resultados, $N = 28$					

Tabla 3 : Ejemplo de aplicación ANOVA. Tomado de Boqué & Moroto, s.f.

El secreto está, pues, en descomponer la variabilidad total de los datos en dos fuentes de variación: la debida a los laboratorios y la debida a la precisión dentro de cada laboratorio.

Matemáticamente, la suma de cuadrados total, SST, puede descomponerse como una suma de dos sumas de cuadrados:

$$SST = SSR + SS_{lab}$$

SST es la suma de las diferencias al cuadrado de cada resultado individual respecto a la media de todos los resultados y por tanto, representa la variación total de los datos. SSR mide las desviaciones entre los resultados individuales de cada laboratorio y la media del laboratorio y, por lo tanto, es una medida de la dispersión dentro de los laboratorios. Cuando se divide SSR por los correspondientes grados de libertad, (N - K). Por su lado, SS_{lab} mide las desviaciones entre los resultados medios de los laboratorios y el resultado medio global y, dividido por sus grados de libertad, (k - 1), constituye el cuadrado medio "entre laboratorios", MS_{lab}. La Tabla 2 muestra las diferentes expresiones para calcular las sumas de cuadrados y las correspondientes varianzas y K indica el número de laboratorios y N el número total de resultados

Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Varianza	F_{cal}
Entre laboratorios	$SS_{lab} = \sum_{k=1}^K n_k (\bar{x}_k - \bar{\bar{x}})^2$	$K - 1$	$MS_{lab} = \frac{SS_{lab}}{K - 1}$	$F = \frac{MS_{lab}}{MS_R}$
Dentro de los laboratorios	$SS_R = \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^{n_k} (x_{kj} - \bar{x}_k)^2$	$N - K$	$MS_R = \frac{SS_R}{N - K}$	
Total	$SS_T = \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^{n_k} (x_{kj} - \bar{\bar{x}})^2$	$N - 1$	$MS_T = \frac{SS_T}{N - 1}$	

Tabla 4: Expresiones para el cálculo del ANOVA de un factor. Tomado de Boqué & Moroto, sf.

Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F_{cal}	Probabilidad
Entre laboratorios	53.13	4	13.28	10.30	$6.23 \cdot 10^{-5}$
Dentro de los laboratorios	29.64	23	1.29		
Total	82.77	27			
$F_{tab} = 2.79 (\alpha = 0.05, 4, 23, 1 \text{ cola})$					

Tabla 5: Tabla ANOVA de resultados Tomado de Boqué & Moroto, 2006.

- **Prueba T para dos muestras suponiendo varianzas homogéneas.**

La prueba t-Student se fundamenta en dos premisas; la primera: en la distribución de normalidad, y la segunda: en que las muestras sean independientes. Permite comparar muestras, $N \leq 30$ y/o establece la diferencia entre las medias de las muestras. El análisis matemático y estadístico de la prueba con frecuencia se minimiza para $N > 30$, utilizando pruebas no paramétricas, cuando la prueba tiene suficiente poder estadístico (Sánchez Turcios, 2015).

- **Metodología de la t-student.**

1. Probar que cada una de las muestras tiene una distribución normal;
2. Obtener para cada una de las muestras: a) el tamaño de las muestras (n_1 y n_2), b) sus respectivas medias (\bar{X}_1 y \bar{X}_2), c) sus varianzas (S_1^2 y S_2^2);
3. Probar que las varianzas sean homogéneas
4. En caso de homogeneidad en esas varianzas: a) establecer la diferencia entre las medias: b) calcular la varianza común de las dos muestras.

$$S_c^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$ESM = \sqrt{\frac{S_c^2(n_1 + n_2)}{n_1 n_2}}$$

5. Finalmente, la t-Student es igual al cociente de la diferencia de medias entre el ESM

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{ESM}$$

6. De acuerdo con nuestra hipótesis nula y alterna se debe demostrar que existe diferencia entre las medias de las muestras, se consulta una tabla de t-Student con grado de libertad igual a $n_1 + n_2 - 2$ y se calcula el valor de P.

Ejemplo 10: Una forma de medir el estado físico de una persona es medir su porcentaje de grasa corporal. El porcentaje de grasa corporal promedio varía con la edad, pero según ciertas pautas, el intervalo normal para hombres es del 15-20 % de grasa corporal, y para mujeres, del 20-25 %.

Los datos de muestra vienen de un grupo de hombres y mujeres que hicieron ejercicio en un gimnasio tres veces por semana durante un año. Luego, su entrenador medía la grasa corporal. Los datos se muestran en la tabla siguiente.

Género	Porcentajes de grasa corporal				
Hombres	13.3	6.0	20.0	8.0	14.0
	19.0	18.0	25.0	16.0	24.0
	15.0	1.0	15.0		
Mujeres	22.0	16.0	21.7	21.0	30.0
	26.0	12.0	23.2	28.0	23.0

Tabla 6: Porcentaje de grasa corporal agrupado por género. Cervantes & Gutiérrez, 2023.

Declaramos nuestras dos hipótesis:

$$H_0 \mu_A = \mu_B$$

$$H_0 \mu_A \neq \mu_B$$

Género	Tamaño muestral (n)	Promedio (\bar{X})	Desviación estándar (s)
Mujeres	10	22.29	5.32
Hombres	13	14.95	6.84

Tabla 7: Calculo de promedio y desviación estándar para el ejemplo 10. Cervantes & Gutiérrez, 2023.

$$H_0 \mu_1 = \mu_1$$

$$H_1 \mu_1 \neq \mu_1$$

$$S_C^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$S_C^2 = \frac{(10 - 1)5.32^2 + (13 - 1)6.84^2}{10 + 13 - 2}$$

$$S_C^2 = 38.86$$

$$ESM = \sqrt{\frac{S_C^2(n_1 + n_2)}{n_1 n_2}}$$

$$ESM = \sqrt{\frac{38.86(10 + 13)}{10 * 13}}$$

$$ESM = 2.62$$

Finalmente, la t-Student es igual al cociente de la diferencia de medias entre el ESM

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{ESM}$$

$$t = \frac{22.29 - 14.95}{2.62}$$

$$t = 2.80$$

Para los datos de grasa corporal, decidimos que estamos dispuestos a asumir un riesgo del 5 %, es decir establecemos el nivel de significación, α en 0.05.

Hallamos los grados de libertad

$$gl = n_1 + n_2 - 2$$

$$gl = 10 + 13 - 2$$

$$gl = 21$$

Ubicamos en el anexo B el valor de t para α en 0.05 y 21 grados de libertad nos da como resultado 1.72.

Comparamos el valor de nuestra estadística (2.80) con el valor de t. Como $2.80 > 2.08$, rechazamos la hipótesis nula de que la media de grasa corporal para hombres y mujeres es igual, y llegamos a la conclusión de que tenemos pruebas de que la grasa corporal en la población es distinta entre hombres y mujeres.

- **Prueba F de Fisher**

Para poder aplicar la prueba F se debe tener en cuenta los siguientes requisitos:

1. Las dos poblaciones son independientes una de la otra.
2. Las dos poblaciones están distribuidas normalmente.

- **Estadístico de prueba para hipótesis con dos varianzas**

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2}$$

Donde S_1^2 es la más grande de las dos varianzas muestrales

Grados de libertad del numerador n1 - 1

Grados de libertad del denominador n2 - 1

Ejemplo 11: El conjunto de datos incluye los pesos (en libras) de muestras de Coca clásica y Pepsi clásica. Los estadísticos muestrales se resumen en la tabla adjunta. Utilice un nivel de significancia 0.05 para probar la aseveración de que los pesos de Coca clásica y los pesos de Pepsi clásica tienen la misma desviación estándar.

Marca	Tamaño muestral (n)	Promedio (\bar{X})	Desviación estándar (s)
Coca Cola	36	0.8168	0.0075
Pepsi	36	0.8241	0.0057

Tabla 7: Datos ejemplo 11. Cervantes & Gutiérrez, 2023.

Solución: En primer lugar, es evidente que las poblaciones son independientes entre sí. Los valores muestrales no están apareados o asociados de ninguna forma. En segundo lugar, las muestras sugieren que provienen de una población con una distribución aproximadamente normal.

En vez de utilizar las desviaciones estándar muestrales para probar la aseveración de desviaciones estándar poblacionales iguales, utilizamos las varianzas muestrales para probar la aseveración de varianzas poblacionales iguales, pero podemos plantear conclusiones en términos de desviaciones estándar.

$$n_1 = 36 \quad S_1^2 = 0.0075^2$$

$$n_2 = 36 \quad S_2^2 = 0.0057^2$$

Luego planteamos nuestras dos hipótesis

$$H_0 \quad \sigma_1^2 = \sigma_2^2$$

$$H_1 \quad \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$$

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2}$$

$$F = \frac{0.0075^2}{0.0057^2}$$

$$F = 1.7339$$

En cuanto a los valores críticos, primero observe que se trata de una prueba de dos colas con 0.025 en cada cola. En tanto que estamos estipulando que la varianza más grande se coloca en el numerador para el estadístico de prueba F, necesitamos encontrar sólo el valor crítico de cola derecha. En la tabla de C del anexo vemos que el valor crítico de F está entre 1.8752 y 2.0739, que obtenemos al remitirnos a 0.025 en la cola derecha, con 35 grados de libertad para el numerador y 35 grados de libertad para el denominador. No existe suficiente evidencia para justificar el rechazo de la aseveración de que las dos desviaciones estándar son iguales. Sin embargo, debemos reconocer que la prueba F es sumamente sensible a distribuciones que no son normales, de manera que podría parecer que esta conclusión indica que no existe una diferencia significativa entre las

desviaciones estándar poblacionales, cuando realmente existe una diferencia que quedó oculta debido a distribuciones no normales. (Triola, 2009).

- **Regresión Lineal.**

En algunos casos, dos variables están relacionadas de una forma determinista, es decir, dado un valor de una variable, el valor de la otra variable se determina automáticamente sin error. Por ejemplo, el costo total y de un artículo con un precio de lista x y un impuesto de venta del 5% se calcula utilizando la ecuación determinista $y = 1.05x$. Si un artículo tiene un precio de \$50, su costo total será de \$52.50. (Triola, 2009).

- **Mínimos Cuadrados.**

El procedimiento estadístico para hallar la recta de mejor ajuste para un conjunto de datos bivariados hace, matemáticamente, lo que en forma visual se realiza cuando se mueve una regla hasta que se hayan reducido al mínimo las distancias verticales o desviaciones, de la regla a un conjunto de puntos. La fórmula de la recta de mejor ajuste es

$$y = a + b * x$$

La recta que reduce al mínimo la suma de cuadrados de las desviaciones de los valores observados de y desde los pronosticados es la recta de mejor ajuste. La suma del cuadrado de las desviaciones por lo general se denomina suma de cuadrados de error (SSE) y se define como:

$$SSE = \sum (y_i - \bar{y}_i)^2 = \sum (y_i - a - bx_i)^2$$

$$y = \left(\frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2} \right) x + \left(\frac{(\sum y)(\sum x)^2 - (\sum x)(\sum xy)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2} \right)$$

El coeficiente de correlación lineal r: mide la fuerza de la relación lineal entre los valores cuantitativos apareados x y y en una muestra. El coeficiente de correlación lineal también se conoce como coeficiente de correlación producto momento de Pearson, en honor de Karl Pearson (1857-1936), quien lo desarrolló originalmente].

$$r = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{n(\sum x^2) - (\sum x)^2} \sqrt{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}}$$

7. CAPITULO 4: DEFINIR LAS PRINCIPALES METODOLOGÍAS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESO EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA.

7.1. ESTRUCTURA GENERAL DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS.

7.1.1. Diseño de validación.

Para el diseño correcto de un proceso de validación es necesario que se designe un responsable de llevar a cabo dicho diseño. Este responsable se encargará de liderar un grupo interdisciplinario que deberá estar encaminado a asesorar al líder en la toma de decisiones y el establecimiento de recursos, tiempo y personal para el desarrollo de la validación.

En el diseño de la validación se debe asegurar que la operación o el proceso estén controlados y estandarizados, teniendo esto como punto de partida el siguiente paso es el establecimiento de un requerimiento claro para el desarrollo de la validación, la escogencia de los valores o parámetros críticos que deberán ser vigilados en la validación, se deberá escoger los atributos que se medirán en el producto, se diseñará el modelo experimental y los planes de muestreo y control que aseguren los requerimientos establecidos. Toda esta información deberá ser documentada y aprobada en el protocolo de validación. Para dar mayor claridad de lo anteriormente definido se dará el siguiente ejemplo:

Se requiere validación un proceso de horneado en una planta de producción de alimentos galletas:

- A. Requerimientos de la validación: El horneado debe asegurar con un 95% de confianza que la galleta tenga ausencia de *Salmonella* spp en 25g de producto ($n=5$, $c=0$).

Nota: es importante establecer el grado de confianza del ejercicio de validación, esto condiciona el plan de muestreo a definir en el protocolo, a su vez es importante incluir estas variables para poder considerar un grado de certeza sobre el control del

peligro que se piensa mitigar. El objetivo de la validación debe ser realista, no solo se debe considerar la capacidad de los equipos, si no también la calidad de las materias primas y ambientes de producción es importante aclarar que dicho objetivo o requerimiento de validación no es estrictamente el mismo establecido por la regulación nacional que cubre el producto, puede ser un objetivo más estricto o incluir variables microbiológicas que no estén establecidas en las regulaciones.

- B.** Descripción del producto: Galletas crocantes de 12cm largo por 4 cm de ancho, el producto contiene harina de trigo fortificada con Hierro y ácido fólico, aceite vegetal, grasa vegetal, extracto de malta, sal, agua, azúcar, huevos, leche en polvo, leudantes, emulsificantes. El producto está empacado en polipropileno biorientado sellado.

Este producto es susceptible a la contaminación de mohos y levaduras, microorganismos aerobios mesófilos, *Salmonella* spp, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo. Microorganismos capaces de crecer o sobrevivir a una actividad de agua $A_w > 0,9$, en pH entre 3 a 8 en presencia o ausencia de oxígeno.

Nota: En este punto no solo se describe la composición y características del producto y empaque primario, adicionalmente se hará un análisis de los posibles casos de contaminación microbiana a los que el producto es susceptible, así como los parámetros que condicionan la ecología y variabilidad microbiológica.

- C.** Descripción del proceso: El proceso de horneado se lleva a cabo en un equipo de 100 cm de ancho por 150 cm de largo y 250 cm de altura. La capacidad de este son 3 posiciones dentro cada posición caben máximo 40 unidades de galleta. El proceso de horneado inicia posterior a la sala de moldes y dispensación en las bandejas de horneado, estas bandejas son transportadas de manera manual y se ingresan en un horno precalentado a $170\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 17 minutos, la temperatura del ambiente de horneado se mide con una sonda interna que arroja valores cada 10 segundos.

Estos pasos están considerados en el procedimiento de producción con código POE-021-07 Versión 2.

Nota: Es recomendable establecer la tolerancia del equipo de calentamiento en este caso, este dato se evidencia en los informes de calibración de los equipos. Es una variable que puede ser considerada al momento de presentar los resultados de la validación.

- D.** Verificación de la estabilidad del proceso: Para seguir con el ejemplo de los anteriores puntos, en la figura 4 a pesar de que ambos equipos cumplen con la condición de mantenerse dentro de los límites establecidos en la tolerancia que acepta el proceso, la variabilidad de el grafico A es significativamente mayor a la del grafico B. El tener condiciones como las que podemos ver en el primer grafico puede afectar las decisiones establecidas en una validación, condicionando a que la seguridad de la mitigación del riesgo.

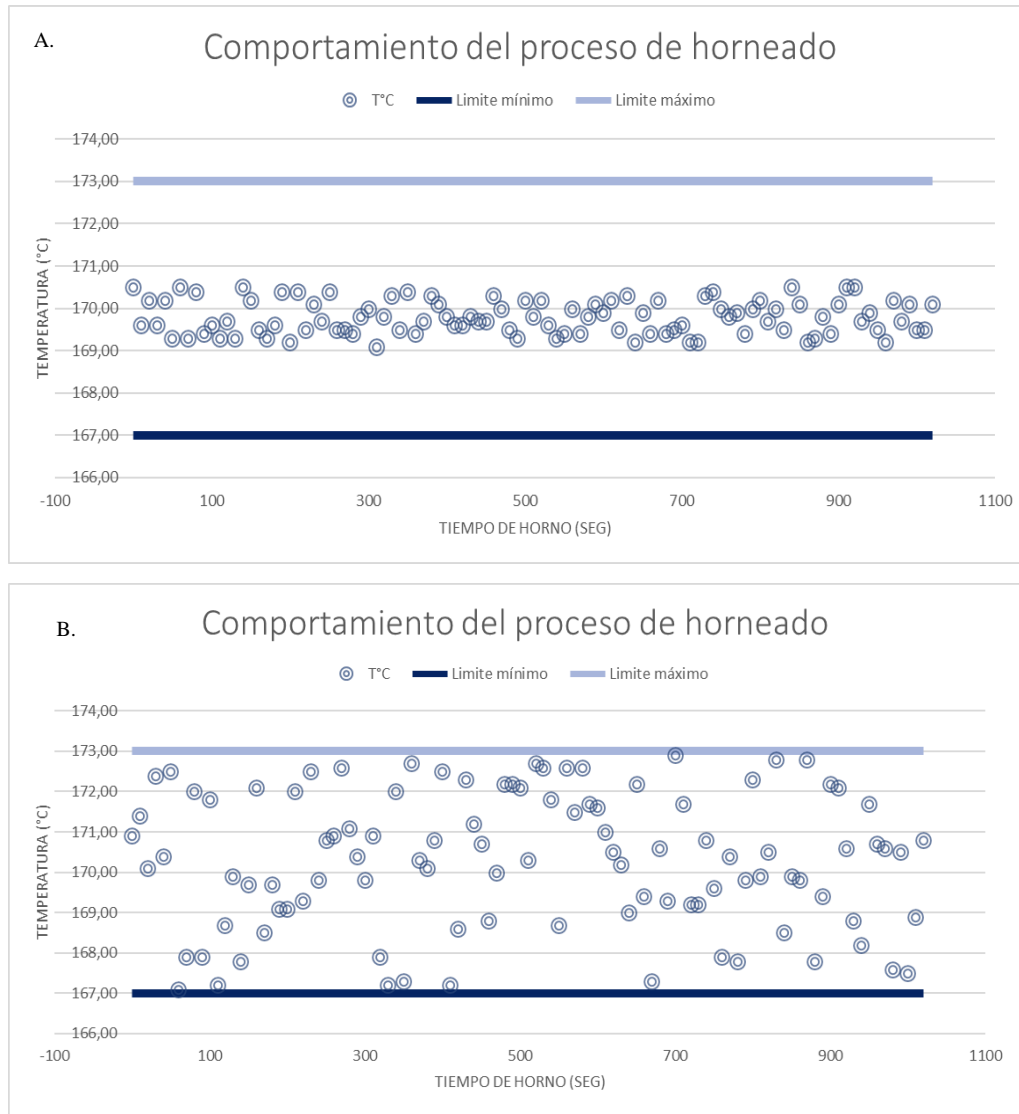


Figura 7. Ejemplo de comportamiento de equipo. A. Comportamiento del proceso con alta variabilidad; B. Comportamiento del proceso con baja variabilidad (Cervantes & Gutiérrez, 2023).

Nota: Antes de iniciar un proceso de validación, se debe tener un alto grado de seguridad de que el o los equipos críticos cuentan con la suficiente estabilidad y pueden controlar de manera adecuada el peligro. Una fuente de información pueden ser los gráficos de control de estos equipos. Un análisis retrospectivo de la tendencia de las corridas anteriores al proceso de validación dará luces de este estado de

idoneidad. Dado el caso, se encuentren datos anómalos en la tendencia de estos resultados se recomienda una intervención correctiva al equipo en cuestión. Es importante este paso, debido a que las condiciones de operatividad del equipo en un proceso de validación son las que se replicarán a todo el proceso.

- E.** Escogencia de los parámetros críticos para el proceso: Se hizo una revisión de los puntos críticos para el proceso de producción de galletas encontrando dos variables críticas a controla, temperatura y tiempo de horneado, humedad relativa del área de empaque. A continuación, se expone una tabla con el resumen de condiciones del proceso para estos puntos críticos:

Punto critico	Límite mínimo	Límite máximo	Decisión
Temperatura de horno	167°C	173°C	La validación se hará en 167°C
Tiempo en horno	16 min	17,5 min	La validación se hará a 16 min

Tabla 8: Condiciones de los parámetros críticos del proceso.

Nota: Al seleccionar los parámetros críticos del proceso se debe asegurar la escogencia del peor caso, como se determinó en capítulos anteriores. Este término establece las peores condiciones para que el proceso asegure la inocuidad del producto. En este caso al tratarse de una validación de proceso térmico con un microorganismo patógeno, se debería escoger el menor tiempo y la menor temperatura, puesto que esto es la condición más favorable para la proliferación del microorganismo. Es decir, que, si el proceso se asegura mediante una validación en estas condiciones, en la temperatura ideal o en el límite máximo se presume como asegurada.

- F.** Escogencia de atributos de calidad a validar: Con la validación se busca asegurar la ausencia de *Salmonella* spp en 25g de producto, con un color, sabor y textura con calificación mínima de 6 respecto al patrón en análisis organolépticos.

Nota: Para la escogencia de los atributos de calidad no solo se deben contemplar variables de inocuidad como lo es la ausencia de microorganismo, alérgenos, elementos físicos etc. Los resultados de las condiciones de proceso también deben asegurar condiciones organolépticas aceptables para el consumo. Muchas veces esto es un punto crítico no tenido en cuenta en un ejercicio de validación, es importante tener un método apropiado para los análisis organolépticos.

7.1.2. Diseño de plan de muestreo y control.

Debido a que existe un alto número de variables que afectan el establecimiento de un plan de muestreo y control para una alta gama de procesos validables, en el contexto de este documento se darán pautas mínimas o monografías establecidas de carácter nacional o internacional para los procesos dispuestos. Hay que aclarar que estos pueden ser condicionados a las expectativas del proceso de validación y las condiciones del proceso que se piensa validar.

7.1.2.1. Diseño de validación de procesos térmicos.

La validación de procesos térmicos tiene referencias bibliográficas definidas y que pueden ser usadas en distintos contextos, una de las más conocidas es la guía de la Almond Board of California, llamada “Guía para la validación de procesos utilizando *Enterococcus faecium* NRRL B-235”. Esta guía es muy utilizada puesto que la mayor parte de los procesos térmicos buscan la eliminación de microorganismos patógenos como *Salmonella* spp y *Escherichia coli*, microorganismos patógenos que no pueden ser utilizados en planta para comprobar la capacidad de los equipos de calor para la mitigación del riesgo, esta guía recomienda el uso de la cepa de *Enterococcus faecium* NRRL B-235 altamente identificada como subrogado (microorganismo con capacidad similar a microorganismos patógenos para soportar el calor), esto abre la puerta a definir una validación in situ, sin tener el riesgo de dejar dentro de la planta microorganismos patógenos que puedan ser difíciles de eliminar.

Las etapas para llevar a cabo este proceso son las siguientes:

A. Definición del criterio de aceptación:

En esta etapa es importante definir cual es el criterio de reducción microbiana que quiero comprobar mediante la validación. Adicionalmente, es importante definir, que criterios de calidad quiero establecer para mi proceso. Un ejemplo de esto, podría ser la definición de al menos una reducción logarítmica de 4 Logaritmos de *Salmonella* spp. posterior a un proceso de horneado. Si bien, es clara la expectativa de reducción con las condiciones definidas de temperatura y tiempo en el equipo de horneado, hay variables organolépticas que pueden condicionar a que el producto sea o no considerado como defectuoso, el calor y el tiempo puede matar el microorganismo, pero generar una disminución en la aceptación del color, la textura y el sabor del producto a analizar, así mismo, puede condicionar características intrínsecas del producto como la actividad del agua y la humedad que pueden acarrear otros inconvenientes, no necesariamente con el microorganismo objetivo, pero si con otros microorganismos indicadores e incluso patógenos. Es necesario establecer estos criterios dentro del protocolo, así como las especificaciones de aceptación de estas.

B. Prueba de resistencia térmica de *Enterococcus faecium* NRRL B-235 frente a la matriz a validar:

El protocolo definido por la Almond Board of California está dado para matrices de almendras, pero puede ser usado en productos con características similares. No obstante, se debe comprobar que la aplicación del subrogado tiene el mismo comportamiento en dicha matriz, para esto se realizan pruebas in vitro con el microorganismo y se debe comprobar previo a la realización del protocolo de validación debido a que la no existencia de esta evidencia se considera un limitante para el desarrollo de la validación.

C. Definición de la matriz experimental.

La selección de las variables del proceso que se quieren comprobar dentro de este ejercicio parten del conocimiento y la robustez que quiero comprobar de mi proceso. Es importante definir que si un equipo tiene variabilidad en materia prima, variabilidad en condiciones de

uso y variabilidad en el producto terminado se requiere analizarlas de manera independiente.

Se debe asegurar que todas las condiciones a retar del proceso se aseguren como mínimo por un triplicado del proceso. A su vez, este protocolo debe establecer al menos los grupos control (controles positivos y control negativo del microorganismo a controlar y control de variables como actividad del agua y humedad) de los cuales se recomienda tener al menos 3 réplicas de análisis por cada condición a comprobar dentro de la validación.

D. Análisis de resultados.

Los resultados deben ser analizados no solo considerando la comparativa con la especiación definida, se deben incluir los criterios de variabilidad para lo cual se realizó el triplicado. Es decir, si de las 3 mediciones que realicé se obtuvo una reducción de: 4,2 Log, 4,0 Log y 3,9 Log, el resultado final no solo será el promedio de los tres resultados es decir 4,03 Log, es importante incluir la variabilidad dando como resultado final $4,03 \pm 0,15$ Log de reducción. La interpretación de este resultado es que mi proceso puede asegurar entre 3,88 Log y 4,19 Log, esto es de importancia para la conclusión del si el proceso sirve o no sirve, debido a que puede existir el riesgo de que los resultados vayan a ser menores de la especificación.

E. Conclusión de resultados.

Para la conclusión de los resultados, es importante tener en cuenta como se comportó el peligro que quise mitigar y su variabilidad. Es importante tener en cuenta la condición organoléptica del producto validado y las características adicionalmente medidas como la actividad del agua y la humedad. Esto puede condicionar si el proceso está dentro de nuestras expectativas de control o si existen riesgo que no se están dispuestos a admitir debido a la criticidad del producto o alimento fabricado.

Luego de tener claridad de si el proceso con las condiciones definidas en la validación cumple o no, es importante dejarlo escrito como conclusión y realizar comentarios sobre los resultados con el fin de que quede trazable cualquier novedad o punto crítico a tener en cuenta cuando el proceso sea definido con las condiciones validadas.

7.1.2.2. Diseño de validación de desinfección.

La validación de desinfectantes es un proceso altamente reconocido en las industrias con ambientes controlados, como lo son la industria farmacéutica y de suplementos dietarios. Estas usan las directrices definidas por el capítulo 1072 de la farmacopea estadounidense (Farmacopea estadounidense [USP], 2023). Este modelo se puede considerar el más robusto, por lo cual dependiendo de la criticidad de este proceso para las organizaciones de producción alimentaria se puede considerar una o más variables para el diseño de esta validación.

A. Selección de microorganismos a controlar.

Los microorganismos como variable a controlar dentro de los procesos de manufactura de alimentos se pueden establecer como un punto crítico dentro de los procesos. La desinfección y la limpieza es una de las principales herramientas para controlarlos. Si bien, existen microorganismos que son problemas comunes en segmentos de la producción alimentaria, hay que tener en cuenta las condiciones específicas de su proceso, como las materias primas, personal, grado de contaminación de los ambientes utilizados y condiciones ambientales del mismo.

A pesar de que los proveedores de desinfectantes aseguran desde las pruebas de liberación de cada lote, estas pruebas normalmente definen una serie de microorganismos estándar que el desinfectante debe controlar y en unas condiciones ideales (analistas expertos en diluciones, preparación con métodos de dosificación robustos, cantidad de material orgánico en la superficie que se piensa limpiar y agua con altos niveles de control en su proceso de fabricación), es necesario que las condiciones del proceso de la planta en que se vaya utilizar se validen, debido a que la

seguridad con que el desinfectante funcione va a verse afectada por la capacitación de los operarios, el agua que se usa para la preparación, los instrumentos para su dosificación y las condiciones ambientales en las que se almacena y prepara dicho desinfectante.

Otra variable a considerar dentro de estas pruebas es la capacidad que tienen los microorganismos de adaptarse a las concentraciones de los desinfectantes utilizados en planta, es decir, una cepa estándar o de banco de referencia, nunca tendrá el mismo nivel de resistencia que una cepa nativa del proceso de producción. Los microorganismos tienen una alta adaptabilidad, una unidad formadora de colonia puede cambiar significativamente la expresión de su material genético en 5 generaciones las cuales le puede llevar a algunos microorganismos simplemente horas. En este orden de ideas, la selección de microorganismos nativos a pesar de que la monografía por la cual nos basamos no establece este paso como un “debe”, para las organizaciones donde la presencia de microorganismos patógenos nativos se ha vuelto un problema a controlar, es importante considerarlo dentro del proceso de validación. Esta selección normalmente implica un conocimiento detallado del proceso y de los microorganismos a controlar, y puede cambiar las condiciones ideales establecidas por el proveedor.

B. Selección de desinfectantes y condiciones a retar.

Luego de tener claro que microorganismos se piensan controlar, es importante definir qué tipo de desinfectantes se utilizará. Existe una serie de principios activos de todos los desinfectantes se utilizará, en la tabla X se da el detalle del principio químico, que efecto tienen sobre los microorganismos y un ejemplo de concentración ideal de uso:

Entidad química	Clasificación	Ejemplo
aldehídos	agente esporicida	Glutaraldehído al 2%
alcoholes	Desinfectante de uso general, antiséptico, agente antiviral	70% alcohol isopropílico, 70% alcohol
Cloro e hipoclorito de sodio	agente esporicida	Hipoclorito de sodio al 0,5 %
fenólicos	Desinfectante de uso general	500 µg por g de clorocresol, 500 µg por g de cloroxilenol
Ozono	agente esporicida	8% Gas por peso
Peróxido de hidrógeno	Esterilizante en fase de vapor, agente esporicida líquido, antiséptico	4 µg por g de vapor de H ₂ O ₂ , solución al 10 %-25 %, solución al 3 %
diguánidas sustituidas	Agente antiséptico	Gluconato de clorhexidina al 0,5 %
Ácido peracético	Esterilizante líquido, esterilizante en fase de vapor	0,2 % de ácido peracético, 1 µg por g de ácido peracético
Óxido de etileno	Esterilizante en fase de vapor	600 µg por g Óxido de etileno
Compuestos de amonio cuaternario	Desinfectante de uso general, antiséptico	Concentración dependiente de la aplicación cloruro de benzalconio

Tabla 8: Desinfectantes de uso industrial. Tomado de Farmacopea estadounidense, 2023.

La concentración de los desinfectantes y el tiempo de exposición es una decisión que debe considerar sus futuros impactos, una alta concentración de desinfectantes implica un mayor riesgo para la seguridad del operario, una mayor inversión en compra de estos mismos esto en contraposición de una mayor efectividad. Un mayor tiempo de exposición implica mayores tiempos de espera para la liberación de las áreas, esto impacta en los tiempos definidos para la producción.

C. Prueba de dilución y uso.

La prueba de dilución y uso sirve para definir la capacidad del desinfectante químico de poder eliminar los microorganismos definidos en el tiempo y las concentraciones definidas. Esta prueba se hace de manera in vitro. Las pruebas más recurrentes para este paso son las pruebas de coeficiente fenólico y pruebas de poder bactericida, esporicida y fungicida. La primera solo da evidencia de la concentración ideal de uso, en la segunda, se comprueba tanto la concentración como el tiempo de exposición.

D. Prueba de estabilidad del desinfectante preparado.

Si dentro de su proceso de desinfección está establecido la preparación de los desinfectantes y un tiempo de almacenamiento del mismos, es necesario dar evidencia de que el desinfectante funciona de la misma forma al momento de prepararlo como al ultimo tiempo de almacenamiento. Normalmente esto se comprueba con una prueba de poder bactericida, esporicida y fungicida, asegurando que se respete los tiempos de estabilidad definidos.

E. Prueba de efectividad de desinfectantes en superficie.

Se requiere tener evidencia que el desinfectante utilizado funcionará de manera adecuada en las superficies de contacto que se tienen en la planta de producción, esto debido a que los desinfectantes pueden tener mayor o menor efecto dependiendo de la porosidad de las superficies de contacto a retar. Esta prueba se realiza de manera in vitro, en las cuales se usan cupones de 5x5 cm de las superficies utilizadas en planta, retando los microorganismos definidos en la etapa 1. Esta prueba asegura con un mayor grado de confianza que al momento de utilizar un desinfectante no se variará el resultado en el proceso de limpieza y desinfección.

F. Prueba de efectividad in situ.

Esta prueba tiene como objetivo levantar la evidencia del funcionamiento del uso de los desinfectantes en las condiciones de proceso más adversas. Para llevar la acabo esta prueba es importante definir el peor caso considerando las variables de: menor tiempo de exposición y menor concentración en la que el desinfectante fue efectivo en las fases 1 y 2, la condición de en la que el proceso se encuentra con mayor concentración de microorganismos (luego del proceso de fabricación del producto con la mayor cantidad o peores condiciones de contaminación de materias primas o mayor inclusión de personal para su fabricación), luego de tener claridad de estos parámetros es indispensable definir que puntos se muestrearán, no es necesario hacer un muestreo

robusto, lo importante es definir los puntos más críticos que por históricos o por conocimiento del proceso tienden a obtener crecimiento microbiano. Esto es importante definirlo debido a que la intención de este ejercicio es tener evidencia de una disminución de microorganismos antes y después de la limpieza, si no tenemos una concentración inicial que nos permita evidenciar la reducción que produce la desinfección, no será posible tener esta comparativa.

7.1.2.3. Diseño de validación de limpieza.

La validación de superficies al igual que la validación de desinfectantes es un proceso altamente reconocido en las industrias con ambientes controlados, como lo son la industria farmacéutica y de suplementos dietarios. Estas usan las directrices definidas por el capítulo 1160 de la farmacopea estadounidense (Farmacopea estadounidense [USP], 2023). Este modelo se puede considerar el más robusto, por lo cual dependiendo de la criticidad de este proceso para las organizaciones de producción alimentaria se puede considerar una o más variables para el diseño de esta validación, es importante establecer que con este ejercicio no solo se podría comprobar la limpieza de microorganismos. La efectividad en la mitigación de componentes como alérgenos y trazadores químicos también son variables que se pueden controlar con este mismo proceso.

A. Determinación de límites máximos de contaminación permitidos en la validación.

La determinación de los límites máximos está dada en dos sentidos, una enfocada a la adaptación de límites definidos por norma y el enfoque del conocimiento del proceso, siendo la primera de obligatorio cumplimiento y definen si un proceso cumple o no con las expectativas de calidad, la segunda es más un control interno en la que bien puede definirse para la toma de decisiones de liberación del lote de fabricación o para establecer un parámetro más estricto a las especificaciones normativas.

B. Definición del plan de muestreo.

Se debe definir un plan de muestreo considerando el peor caso, para esto es importante tener en cuenta cuales son las condiciones históricas de contaminación del peligro que quiero mitigar. Ejemplo de esto: Si es una validación de limpieza para eliminar microorganismos, podría definirse que el peor caso sería el proceso en el que se use la materia prima con mayor grado de contaminación o que las características de estas favorezcan la contaminación de las líneas (por ejemplo, productos en polvo) entre otras.

Adicionalmente es importante incluir en estas variables, qué quiero asegurar desde la validación. Por ejemplo, si requiero identificar cuanto tiempo demora una limpieza producto, y la defino en 5 días, al menos comprobar el estado de limpieza en el día 1, día 3 y día 5. Si requiero comprobar la capacidad de varios desinfectantes o si se cuentan con procesos limpieza en las cuales quiero comprobar su efectividad, idealmente debo realizar un muestreo por separado del mismo.

Un correcto ejercicio de plan de muestreo para validación debe asegurar una robustez estadísticas que permita definir variabilidades entre los muestreos. Normalmente se establece al menos 3 replicas en cada punto de muestreo definido. La definición de los puntos críticos debe ser un ejercicio consciente y crítico, el cual debe reflejar la condición de calidad el proceso que se piensa controlar, la zonificación del ambiente de producción se considera una variable importante a tener en cuenta en dicho plan de muestreo (Marriott, Gravani, & Schilling, 2006).

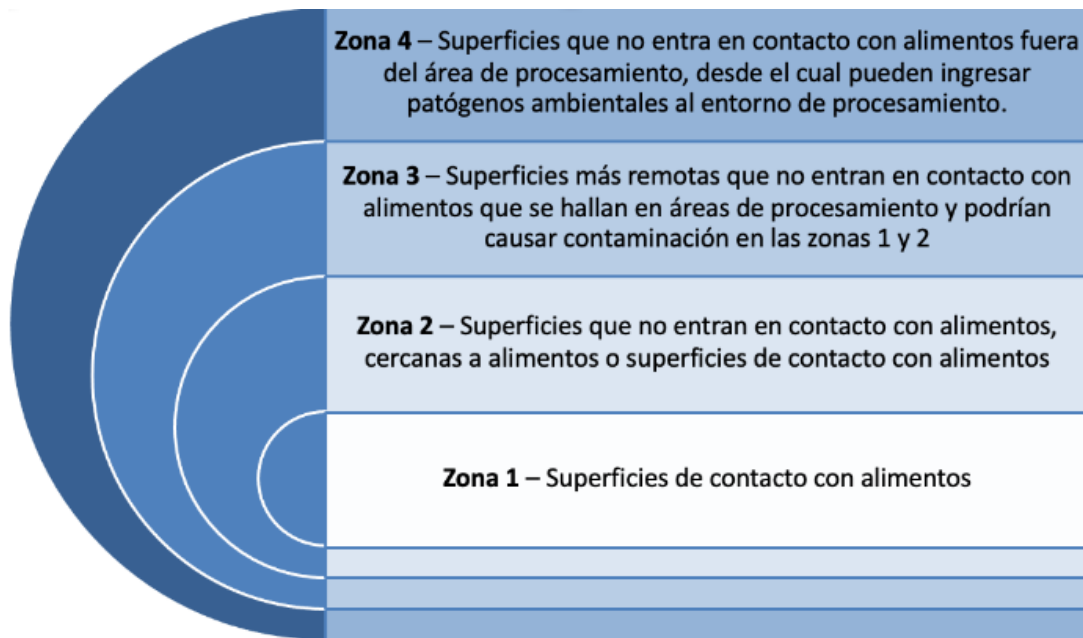


Figura 8: Zonificación para muestreo ambiental. Tomado de Marriott, Gravini & Schilling, 2006.

En la figura 8, vemos la zonificación clasificada desde la zona 1 hasta la 4, considerando esta distribución y el nivel de criticidad de estas se recomienda establecer el número de puntos considerando estas variables, siendo en la zona 1 la mayor cantidad de puntos y bajando la intensidad de puntos hasta llegar a la zona 4.

7.1.3. Protocolo de validación.

Los protocolos de validación son de gran importancia, puesto que es el punto de partida para el desarrollo del diseño de la validación y la puesta en marcha de un ejercicio de validación. Para un mayor entendimiento de todas las posibles variables que puedan afectar el plan de muestreo establecido (tener en cuenta que existen mínimos definidos por regulaciones, estas se deben cumplir sin importar los resultado de validación, ejemplo de ello los estudios de estabilidad y planes de control de patógenos específicos), es necesario incluir de la forma más detallada las condiciones del proceso y el producto obtenido, el objetivo medible sobre los que se basa la validación, la duración del proceso de validación, instalaciones y equipos usados en la validación, identificación y cuantificación de las materias primas necesarias para el proceso productivo, el personal y su

grado de cualificación, controles y seguimiento de los parámetros y descripción de los métodos que permiten su control, especificaciones máximas y/o mínimas que permitan definir si los parámetros controlados están o no conformes, los métodos estadísticos utilizados para el análisis de los resultados obtenidos y por último, las condiciones necesarias para la validación de proceso.

7.1.4. Implementación de validación.

Dentro del proceso de implementación, el grado de organización y planificación será determinante para un ejercicio controlado, el llevar a cabo de manera correcta cada etapa definida en el protocolo de validación servirá para obtener un control de lo que se hizo, lo que funcionó, lo que se desvió y se debió corregir, el tener claro las responsabilidades y autoridades definidas, servirá para llevar un control adecuado de la cualificación y competencias necesarias en cada una de las etapas de validación. Toda la información pertinente al proceso de validación debe estar evidenciada al momento de establecer el ejercicio práctico.

Un temor constante al establecer un proceso de validación son las desviaciones dentro del mismo, es importante aclarar si un resultado está desviado, y el protocolo inicial pierde vigencia al no mantener controlado de manera adecuada los parámetros de calidad definidos, existe la posibilidad de reevaluar dicho protocolo y realizar los hallazgos y posteriores acciones correctivas correspondientes para poder tener como resultado un mejor y una construcción real del proceso. En muchas ocasiones, las desviaciones ocurridas dentro del proceso nos dan luces de condiciones anómalas a controlar y variaciones no identificadas dentro del protocolo de validación. Como conclusión a este punto, el error es normal dentro de un proceso experimental, de las experiencias y resultados emitidos en una desviación se puede sacar un mayor grado de conocimiento del proceso que en una condición ideal.

7.1.5. Informe final de validación.

Un informe final de validación es un documento formal, que debe tener en la medida de lo posible las mismas características de control documental que un POES, o cualquier documento crítico dentro de una organización. Una herramienta adecuada es trazar el procedimiento o

instrucción de trabajo resultante de la validación a dicho informe final. Esto hace que cualquier cambio que impacte las condiciones operativas y los límites críticos definidos en un ejercicio de validación deban revalidarse.

Como se determinó en el ítem anterior, el informe final de validación es un documento donde reposa todas las desviaciones y correcciones definidas en el ejercicio práctico, los valores obtenidos que servirán para controlar cada una de las condiciones ideales del proceso. Así mismo, cuales fueron los resultados respecto a los parámetros críticos o criterios de aceptación determinados en el protocolo.

Los datos sin análisis se pueden considerar como información inerte que no se ve para tomar ninguna decisión, en análisis y discusión técnica de los resultados es indispensable en un ejercicio de validación, esto permitirá tener claro cuál fue el comportamiento de las variables analizadas y cuáles serían las condiciones ideales que se estableces posterior al ejercicio práctico.

Las conclusiones y definiciones de cómo quedará el proceso posterior a la validación son la materia prima de los POES, instructivos o instrucciones de trabajo que se definan posterior a la validación. Un error muy común, es no decidir en qué condiciones el proceso de validación cumplió con las expectativas de calidad y los cambios permitidos al proceso que aún den como resultados variables aceptables.

7.1.6. Mantenimiento del estado validado (revalidación).

Un informe de validación no es un documento que finaliza cuando se documenta y se decide a través del análisis de resultados. Cualquier modificación crítica al proceso, impactará las decisiones tomadas en la validación. Por esto es importante definir que cada cambio que impacte al proceso se deba contemplar y volver a tener evidencia de que esta modificación no impactará de manera significativa los procesos. Dentro de las variables a tener en cuenta para la revalidación de procesos están:

- Cambios significativos en el proceso: Se debe revalidar si existen cambios en las condiciones definidas para el uso de equipos críticos, cambio de ubicación o distribución de equipos e inclusión de nuevos equipos dentro del proceso.
- Cambios en la formulación del producto: Se debe revalidar si existen cambios de materias primas, cambios de especificaciones de calidad o inocuidad del producto, inclusión de variables adicionales a medir dentro del proceso o producto.
- Tiempo: Se debe definir un tiempo máximo en el cual se deba revalidar el proceso si alguno de los cambios anteriormente definidos no se presenta. Este tiempo normalmente es inferior a 5 años, debido a que es el tiempo en el que procesos, clima, contexto organizacional cumplen alguna modificación. Se puede definir en este estudio que ningún cambio a impacta la validación, pero esto debe ser soportado con toda la documentación pertinente.

8. BIBLIOGRAFIA

- Organización Internacional de Normalización. (2018). Inocuidad de los alimentos a lo largo de toda la cadena alimentaria.
- Alarcón Meneses, L. M. (2008). *Validación Microbiológica de Procesos Térmicos de Alimentos de Formas Complejas Envasados al Vacío en Bolsas Esterilizables*.
- Alarcón Rodríguez, Á., Buitrago Martínez, L., & Rodríguez Villamiza, R. (2014). *Validación Del Proceso De Producción De Hidrocortisona Crema 1% En Anglopharma S.A. .* Bogotá D.C.: Fundación Universidad de América.
- Asociación de Minoristas Británicos [BRC]. (2023). *Estándar de certificación internacional. BRCGS*.
- Atencio , R., Collantes , R., Caballero , M., Hernández , P., & Vaña , M. (2023). Impacto de los insectos en la seguridad alimentaria en Panamá.
- Boqué, R., & Maroto, A. (s.f.). El análisis de la varianza (ANOVA). *Universitat Rovira*.
- Chile, I. d. (2010). *Guía De Inspección De Buenas Prácticas De Manufactura (GMP) Para La Industria de Productos Farmacéuticos*.
- Cortes, E. (2017). *Sistema de Gestión de calidad (ISO 9001:2015)*. Málaga, España : ICB.
- De Arce, R. (2001). Conceptos básicos sobre Heterocedasticidad y Tratamiento en E-views. *Universidad Autónoma de Madrid*.
- De La Vega Segura, K. I. (2012). *Validación concurrente de los procesos de fabricación en productos sólidos (formas farmacéuticas: granulado y tabletas)*.
- Dr.Ahir, K. B., Singh, K. D., Yadav, S. P., Patel, H. S., & Poyahari, C. B. (2014). Overview of Validation and Basic Concepts of Process Validation . *Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP)* , 178-190.
- FDA, F. a. (2011). *Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices*.
Obtenido de U.S. Food & Drug Administration:
<https://www.fda.gov/media/71021/download>
- García Montoya, E. (2001). *Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia*.
- Granillo , R., & González , I. (2021). Selección y evaluación de proveedores de logística externa en la cadena de suministro: una revisión sistemática.

- Gutierrez, H., & De La Vara, R. (2013). *Control Estadístico de la Calidad y Seis Sigma*. México DF: Mc Graw Hill Education.
- INVIMA, I. N. (2019). *Guía de Validación de Procesos*.
- Izaurrealde, M. (2013). Caracterización de Especificación de Requerimientos en entornos Ágiles: Historias de Usuario. *Trabajo de especialidad*.
- Kamboj, S., Gupta, N., Bandral, J. D., Gandotra, G., & Anjum, N. (2020). Food safety and hygiene: A review. *International Journal of Chemical Studies*, 358-368.
- Katz, P., & Campbell, C. (2012). FDA 2011 Process Validation Guidance: Process Validation Revisited. *Journal of GXP Compliance*, 18-29.
- López Martínez, M. D. (2012). *Validación física y biológica de tratamientos térmicos aplicados en un reactor prototipo para la industria de alimentos*.
- Marriott, N., Gravani, R., & Schilling, M. (2006). *Principios de sanidad alimentaria (Vol. 413)*. Nueva York: Springer.
- Meier, D. (2000). *El manual de aprendizaje acelerado: una guía creativa para diseñar y ofrecer programas de capacitación más rápidos y efectivos*.
- Mercado, C. (2007). Los ámbitos normativos, la gestión de la calidad y la inocuidad alimentaria: una visión integral. *Agroalimentaria*, 12(24), 119-131.
- Nash, R. A., & Wachter, A. H. (2003). *Swarbrick, J. (2003). Pharmaceutical process validation*. New York: Marcel Dekker.
- OMS. (2020). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 2023, de Inocuidad de los alimentos: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>
- ONUDI, G. C.-P. (2022). *Guía Para la Validación de Procesos de Limpieza en la Fabricación de Productos Farmacéuticos*.
- Ospina, M., Prieto, F., Walteros, D., & Quijada, H. (Enero de 2022). *Instituto Nacional de Salud, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública*. Recuperado el 2023, de Boletín Epidemiológico Semanal: <https://doi.org/10.33610/23576189.2022.04>
- Pacheco, A. (2020). Estandarización de los procesos de mix y batido para mejorar la eficiencia de una planta de producción de helados.
- Pineda, O. (2015). Análisis bibliométrico para la identificación de factores de innovación en la industria alimenticia. *AD-minister*, (27), 75-126.

-
- Priya Varshney, P., Shah, M., Patel, P., Rohit, & Minal. (2013). Different Aspects Involved In Process Validation . *Innovare Journal Of Food Science*, 18-21.
- Sánchez Turcios, R. A. (2015). t-Student. Usos y abusos. *Revista Mexicana Cardiología*, 26(1), 59-61.
- Spiegel, M., & Stephens, L. (2009). *Estadística*. México D.F.: The McGraw-Hill.
- Triola, M. (2009). *Estadística*. México: Pearson Educación.
- Unión Europea. (5 de Diciembre de 2007). *Reglamento (CE) n° 1441/2007 de la Comisión, de 5 de diciembre de 2007, que modifica el Reglamento (CE) n° 2073/2005 relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios*.
- Villacís , W. (2021). Estudio del estrés térmico y su efecto en la salud de los trabajadores en el área de producción de una industria alimentaria.
- Wilson, D., Yang, S., Forng, R., Cirbo, T., Mcmeel, A., & Kiler, B. (2020). Disinfectant Efficacy: Understanding the Expectations and How to Design Effective Studies That Include Leveraging Multi-Site Data to Drive an Efficient Program. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 74(2), 249-263.

ANEXOS

Tabla A. Factores para la construcción de las cartas de control

Tamaño de muestra, n	Carta \bar{X}	Carta R			Carta S	Estimacion de σ
	A_2	d_3	D_3	D_4	c_4	d_2
2	1.880	0.853	0.0000	3.2686	0.7979	1.128
3	1.023	0.888	0.0000	2.5735	0.8862	1.693
4	0.729	0.880	0.0000	2.2822	0.9213	2.059
5	0.577	0.864	0.0000	2.1144	0.9400	2.326
6	0.483	0.848	0.0000	2.0039	0.9515	2.534
7	0.419	0.833	0.0758	1.9242	0.9594	2.704
8	0.373	0.820	0.1359	1.8641	0.9650	2.847
9	0.337	0.808	0.1838	1.8162	0.9693	2.970
10	0.308	0.797	0.2232	1.7768	0.9727	3.078
11	0.285	0.787	0.2559	1.7441	0.9754	3.173
12	0.266	0.778	0.2836	1.7164	0.9776	3.258
13	0.249	0.770	0.3076	1.6924	0.9794	3.336
14	0.235	0.763	0.3281	1.6719	0.9810	3.407
15	0.223	0.756	0.3468	1.6532	0.9823	3.472
16	0.212	0.750	0.3630	1.6370	0.9835	3.532
17	0.203	0.744	0.3779	1.6221	0.9845	3.588
18	0.194	0.739	0.3909	1.6091	0.9854	3.640
19	0.187	0.734	0.4031	1.5969	0.9862	3.689
20	0.180	0.729	0.4145	1.5855	0.9869	3.735
21	0.173	0.724	0.4251	1.5749	0.9876	3.778
22	0.167	0.720	0.4344	1.5656	0.9882	3.819
23	0.162	0.716	0.4432	1.5568	0.9887	3.858
24	0.157	0.712	0.4516	1.5484	0.9892	3.898
25	0.153	0.708	0.4597	1.5403	0.9896	3.931

Tabla B: Puntos críticos para la distribución t de Student

Grados de libertad	Área a la derecha de los puntos, $P(X > x)$			
	0.10	0.05	0.025	0.015
1	3.0776835	6.3137515	12.706205	21.204949
2	1.8856181	2.9199856	4.3026527	5.6427784
3	1.6377444	2.3533634	3.1824463	3.8960459
4	1.5332063	2.1318468	2.7764451	3.2976297
5	1.475884	2.0150484	2.5705818	3.002875
6	1.4397557	1.9431803	2.4469119	2.8289279
7	1.4149239	1.8945786	2.3646243	2.714573
8	1.3968153	1.859548	2.3060041	2.6338144
9	1.3830287	1.8331129	2.2621572	2.573804
10	1.3721836	1.8124611	2.2281389	2.5274842
11	1.3634303	1.7958848	2.2009852	2.4906639
12	1.3562173	1.7822876	2.1788128	2.4607002
13	1.3501713	1.7709334	2.1603687	2.4358452
14	1.3450304	1.7613101	2.1447867	2.4148977
15	1.3406056	1.7530504	2.1314495	2.397005
16	1.3367572	1.7458837	2.1199053	2.3815454
17	1.3333794	1.7396067	2.1098156	2.3680548
18	1.3303909	1.7340636	2.100922	2.35618
19	1.3277282	1.7291328	2.0930241	2.3456475
20	1.3253407	1.7247182	2.0859634	2.3362422
21	1.3231879	1.7207429	2.0796138	2.3277923
22	1.3212367	1.7171444	2.0738731	2.3201596
23	1.3194602	1.7138715	2.0686576	2.313231
24	1.3178359	1.7108821	2.0638986	2.3069134
25	1.3163451	1.7081408	2.0595386	2.3011295
26	1.3149719	1.7056179	2.0555294	2.2958145
27	1.3137029	1.7032884	2.0518305	2.2909136
28	1.3125268	1.7011309	2.0484071	2.2863802
29	1.3114336	1.699127	2.0452296	2.2821746
30	1.310415	1.6972609	2.0422725	2.2782623

Tabla C: Puntos críticos al 2.5% de la distribución F, $P(X > x) = 0.025$

		Grados de libertad en el numerador																						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20	25	30	40	50	75	100	1000
Grados de libertad en el denominador	1	648	799	864	900	922	937	948	957	963	969	973	977	980	983	985	993	998	1001	1006	1008	1011	1013	1018
	2	38.5	39.0	39.2	39.2	39.3	39.3	39.4	39.4	39.4	39.4	39.4	39.4	39.4	39.4	39.4	39.4	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5	39.5
	3	17.4	16.0	15.4	15.1	14.9	14.7	14.6	14.5	14.5	14.4	14.4	14.3	14.3	14.3	14.3	14.2	14.1	14.1	14.0	14.0	14.0	14.0	13.9
	4	12.22	10.65	9.98	9.60	9.36	9.20	9.07	8.98	8.90	8.84	8.79	8.75	8.71	8.68	8.66	8.56	8.50	8.46	8.41	8.38	8.34	8.32	8.26
	5	10.01	8.43	7.76	7.39	7.15	6.98	6.85	6.76	6.68	6.62	6.57	6.52	6.49	6.46	6.43	6.33	6.27	6.23	6.18	6.14	6.10	6.08	6.02
	6	8.81	7.26	6.60	6.23	5.99	5.82	5.70	5.60	5.52	5.46	5.41	5.37	5.33	5.30	5.27	5.17	5.11	5.07	5.01	4.98	4.94	4.92	4.86
	7	8.07	6.54	5.89	5.52	5.29	5.12	4.99	4.90	4.82	4.76	4.71	4.67	4.63	4.60	4.57	4.47	4.40	4.36	4.31	4.28	4.23	4.21	4.15
	8	7.57	6.06	5.42	5.05	4.82	4.65	4.53	4.43	4.36	4.30	4.24	4.20	4.16	4.13	4.10	4.00	3.94	3.89	3.84	3.81	3.76	3.74	3.68
	9	7.21	5.71	5.08	4.72	4.48	4.32	4.20	4.10	4.03	3.96	3.91	3.87	3.83	3.80	3.77	3.67	3.60	3.56	3.51	3.47	3.43	3.40	3.34
	10	6.94	5.46	4.83	4.47	4.24	4.07	3.95	3.85	3.78	3.72	3.66	3.62	3.58	3.55	3.52	3.42	3.35	3.31	3.26	3.22	3.18	3.15	3.09
	11	6.72	5.26	4.63	4.28	4.04	3.88	3.76	3.66	3.59	3.53	3.47	3.43	3.39	3.36	3.33	3.23	3.16	3.12	3.06	3.03	2.98	2.96	2.89
	12	6.55	5.10	4.47	4.12	3.89	3.73	3.61	3.51	3.44	3.37	3.32	3.28	3.24	3.21	3.18	3.07	3.01	2.96	2.91	2.87	2.82	2.80	2.73
	13	6.41	4.97	4.35	4.00	3.77	3.60	3.48	3.39	3.31	3.25	3.20	3.15	3.12	3.08	3.05	2.95	2.88	2.84	2.78	2.74	2.70	2.67	2.60
	14	6.30	4.86	4.24	3.89	3.66	3.50	3.38	3.29	3.21	3.15	3.09	3.05	3.01	2.98	2.95	2.84	2.78	2.73	2.67	2.64	2.59	2.56	2.50
	15	6.20	4.77	4.15	3.80	3.58	3.41	3.29	3.20	3.12	3.06	3.01	2.96	2.92	2.89	2.86	2.76	2.69	2.64	2.59	2.55	2.50	2.47	2.40
	16	6.12	4.69	4.08	3.73	3.50	3.34	3.22	3.12	3.05	2.99	2.93	2.89	2.85	2.82	2.79	2.68	2.61	2.57	2.51	2.47	2.42	2.40	2.32
	17	6.04	4.62	4.01	3.66	3.44	3.28	3.16	3.06	2.98	2.92	2.87	2.82	2.79	2.75	2.72	2.62	2.55	2.50	2.44	2.41	2.35	2.33	2.26
	18	5.98	4.56	3.95	3.61	3.38	3.22	3.10	3.01	2.93	2.87	2.81	2.77	2.73	2.70	2.67	2.56	2.49	2.44	2.38	2.35	2.30	2.27	2.20
	19	5.92	4.51	3.90	3.56	3.33	3.17	3.05	2.96	2.88	2.82	2.76	2.72	2.68	2.65	2.62	2.51	2.44	2.39	2.33	2.30	2.24	2.22	2.14
	20	5.87	4.46	3.86	3.51	3.29	3.13	3.01	2.91	2.84	2.77	2.72	2.68	2.64	2.60	2.57	2.46	2.40	2.35	2.29	2.25	2.20	2.17	2.09
	21	5.83	4.42	3.82	3.48	3.25	3.09	2.97	2.87	2.80	2.73	2.68	2.64	2.60	2.56	2.53	2.42	2.36	2.31	2.25	2.21	2.16	2.13	2.05
	22	5.79	4.38	3.78	3.44	3.22	3.05	2.93	2.84	2.76	2.70	2.65	2.60	2.56	2.53	2.50	2.39	2.32	2.27	2.21	2.17	2.12	2.09	2.01
	23	5.75	4.35	3.75	3.41	3.18	3.02	2.90	2.81	2.73	2.67	2.62	2.57	2.53	2.50	2.47	2.36	2.29	2.24	2.18	2.14	2.08	2.06	1.98
	24	5.72	4.32	3.72	3.38	3.15	2.99	2.87	2.78	2.70	2.64	2.59	2.54	2.50	2.47	2.44	2.33	2.26	2.21	2.15	2.11	2.05	2.02	1.94
	25	5.69	4.29	3.69	3.35	3.13	2.97	2.85	2.75	2.68	2.61	2.56	2.51	2.48	2.44	2.41	2.30	2.23	2.18	2.12	2.08	2.02	2.00	1.91
26	5.66	4.27	3.67	3.33	3.10	2.94	2.82	2.73	2.65	2.59	2.54	2.49	2.45	2.42	2.39	2.28	2.21	2.16	2.09	2.05	2.00	1.97	1.89	
27	5.63	4.24	3.65	3.31	3.08	2.92	2.80	2.71	2.63	2.57	2.51	2.47	2.43	2.39	2.36	2.25	2.18	2.13	2.07	2.03	1.97	1.94	1.86	
28	5.61	4.22	3.63	3.29	3.06	2.90	2.78	2.69	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.37	2.34	2.23	2.16	2.11	2.05	2.01	1.95	1.92	1.84	
29	5.59	4.20	3.61	3.27	3.04	2.88	2.76	2.67	2.59	2.53	2.48	2.43	2.39	2.36	2.32	2.21	2.14	2.09	2.03	1.99	1.93	1.90	1.82	
30	5.57	4.18	3.59	3.25	3.03	2.87	2.75	2.65	2.57	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34	2.31	2.20	2.12	2.07	2.01	1.97	1.91	1.88	1.80	
40	5.42	4.05	3.46	3.13	2.90	2.74	2.62	2.53	2.45	2.39	2.33	2.29	2.25	2.21	2.18	2.07	1.99	1.94	1.88	1.83	1.77	1.74	1.65	
60	5.29	3.93	3.34	3.01	2.79	2.63	2.51	2.41	2.33	2.27	2.22	2.17	2.13	2.09	2.06	1.94	1.87	1.82	1.74	1.70	1.63	1.60	1.49	
100	5.18	3.83	3.25	2.92	2.70	2.54	2.42	2.32	2.24	2.18	2.12	2.08	2.04	2.00	1.97	1.85	1.77	1.71	1.64	1.59	1.52	1.48	1.36	
1000	5.04	3.70	3.13	2.80	2.58	2.42	2.30	2.20	2.13	2.06	2.01	1.96	1.92	1.88	1.85	1.72	1.64	1.58	1.50	1.45	1.36	1.32	1.13	