

---

## INGENIERÍA DE LA CALIDAD EN PRODUCTOS BIOFARMACÉUTICOS COMERCIALES

### Resumen / Abstract

La calidad, seguridad y eficacia son objetivos que tienen que alcanzar los productos biofarmacéuticos que se comercializan en el mercado y en este empeño las técnicas de ingeniería de la calidad adquieren un importante papel para el proceso de toma de decisiones. Todavía esta es una temática que no ha sido tratada a profundidad, siendo el tema que se aborda en este artículo. Se propone una metodología para la implementación de la ingeniería de la calidad para productos biofarmacéuticos comerciales, aplicándose el procedimiento para el análisis de la consistencia de un proceso productivo.

*Efficacy, safety and quality are objectives that have to achieve the biopharmaceutical products commercialized in the market. In order to reach the objectives, quality engineering techniques play an important role. Still, this thematic has not been studied enough and is the main focus of this paper. A methodology to implement the quality engineering to commercial biopharmaceutical products is provided, applying the consistency analysis procedure to a productive process.*

### Palabras clave / Key words

Ingeniería de calidad, consistencia de procesos, gráficos de control, proceso biofarmacéutico

*Quality engineering, process consistency, control charts, biopharmaceutical process*

## INTRODUCCIÓN

En el sector biofarmacéutico constituye un reto la transformación de los resultados científicos en éxitos comerciales, y se señalan: ... "dos diferencias entre esta industria y las restantes, dadas por el largo tiempo que se requiere para desarrollar los productos e introducirlos en el mercado y por el ambiente regulatorio existente que les impone barreras para el éxito".<sup>1</sup> Esta situación no solamente se da en los nuevos productos que se investigan y se desarrollan, sino también en aquellos productos biogénicos o biotecnológicos comerciales que se encuentran ya en el mercado. Otro elemento que impone elevadas exigencias a la comercialización de estos productos es el hecho de que los principales consorcios biofarmacéuticos se encuentran en los países del primer mundo que ocupan el 80% del consumo de estos medicamentos.<sup>2,3</sup>

Por otra parte, como tendencia, las agencias regulatorias han modernizado sus regulaciones enfocadas a diversos aspectos que con anterioridad no se regulaban en las mismas. Estas agencias en los Estados Unidos (EUA), por ejemplo, la Food and Drug Administration (FDA), ha publicado recientemente informes donde se promueve que las empresas biofarmacéuticas usen en la industria, las técnicas modernas de gestión de la calidad, y pongan en práctica los análisis de riesgo, así como la atención en las áreas o puntos críticos,<sup>4</sup> lo que evidencia una clara tendencia de dirigir las regulaciones de la industria biofarmacéutica hacia los sistemas de calidad. Conocidas son en muchos otros sectores el uso de las normas ISO 9000:2000, las que han obtenido una reputación global como base para el establecimiento del sistema de gestión de la calidad.<sup>5</sup>

---

**Mercedes Delgado Fernández**, *Ingeniera Industrial, Doctora en Ciencias Técnicas, Profesora Auxiliar, Facultad de Ingeniería Industrial, Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría, Cujae, Ciudad de La Habana, Cuba*  
e-mail:mdelgado@ind.cujae.edu.cu

**Yamira Busutil Sosa**, *Licenciada en Ciencias Farmacéuticas, Máster en Calidad Total, Centro de Inmunología Molecular (CIM), Ciudad de La Habana, Cuba*  
e-mail:yamira@cim.sld.cu

Recibido: Mayo del 2007

Aprobado: Julio del 2007

Las normas ISO 9000:2000 han identificados ocho principios de gestión de la calidad (ISO 9000:2000) que pueden ser utilizados por todas las organizaciones con el fin de conducir las mismas hacia una mejora de su desempeño. Dos de estos principios, *el enfoque basado en procesos y el enfoque basado en hechos para la toma de decisiones*, constituyen desde hace tiempo, pilares estratégicos de la calidad total.<sup>6,8</sup> Estos enfoques reconocen que todo proceso que se realiza con el objetivo de conseguir algún resultado debe ser identificado adecuadamente con sus interrelaciones para ser medido y analizado sobre la base del establecimiento de los datos representativos de estos procesos. Por otra parte, la toma de decisiones conlleva la selección de varias alternativas<sup>9</sup> y su calidad dependerá también del análisis de los datos.

En los centros biofarmacéuticos cubanos constituye un reto permanente contar con productos innovadores y procesos eficientes que permitan la introducción de sus productos, ya sea en las etapas tempranas como por ejemplo la de ensayos clínicos o como productos comerciales en países altamente desarrollados o en vías de desarrollo.<sup>10</sup> En el afán de alcanzar procesos más eficientes se hacen grandes transformaciones y/o cambios y en ocasiones no se hace un uso adecuado y efectivo, o no se tienen en cuenta los grandes volúmenes de datos que se generan de estos procesos y resultados, que pueden traducirse en información valiosa para mejorar o transformar estos.

El empleo escaso de las técnicas de la ingeniería de la calidad en la producción biofarmacéutica comercial provoca que dichas técnicas aún no constituyan una herramienta para la toma de decisiones durante el proceso, así como para el mejoramiento de la calidad. Esta es la problemática que se aborda en el presente artículo. Una metodología para la implementación de la ingeniería de la calidad en un centro biofarmacéutico cubano con la implantación de un procedimiento para el uso de las técnicas de la ingeniería de la calidad en el análisis de la consistencia de los procesos, son los aspectos más relevantes que se muestran en esta investigación.

## INGENIERÍA DE LA CALIDAD EN PRODUCCIONES BIOFARMACÉUTICAS COMERCIALES

La utilidad que tiene la ingeniería de la calidad está en la posibilidad que brinda para tomar decisiones eficaces basadas en el análisis de los datos y en la información, lo que también conduce al análisis de la variabilidad presente en los datos. Deming hace énfasis en el análisis de la variabilidad y en el comportamiento de los procesos, llegando a proponer estructuras organizativas que incluye personal preparado en estadística a todos los niveles de dirección.<sup>11</sup> La variabilidad se observa en el comportamiento y en los resultados de muchas actividades, incluso en condiciones de aparente estabilidad. Dicha estabilidad puede observarse en las características medibles de los productos y los procesos, y su existencia puede detectarse en las diferentes etapas del ciclo de vida de los productos. Desde la investigación de mercado hasta el servicio al cliente y su disposición final debe analizarse la

variabilidad. La uniformidad de los productos se alcanza con la reducción de la variabilidad manteniendo los niveles deseados del promedio de la característica. La identificación de los parámetros que afectan la variabilidad es crucial y el modelar la varianza de la característica, así como la media puede ser vital para alcanzar una calidad alta y costos reducidos.<sup>12</sup> Este análisis es aún más importante en el caso en que los cambios en el proceso son frecuentes, lo que permitiría identificar los factores que afectan la variabilidad entre las corridas de producción y cómo afectan estos factores a la variabilidad dentro de la corrida.<sup>13</sup> Existe otra tendencia muy reciente en la industria respecto al análisis de la variabilidad.<sup>14</sup>

En resumen, la variabilidad se debe siempre a múltiples factores, la mayoría de los cuales contribuyen en una pequeña proporción a dicha variabilidad; entonces, de lo que se trata es de identificar los aspectos relevantes de la variabilidad, caracterizarlos y con ese análisis se podrán tomar mejores decisiones.<sup>15,16</sup>

Una gran cantidad de literatura,<sup>17,18</sup> enfoca en la actualidad la gestión de la calidad a partir del ciclo de Shewart, conocido como el ciclo de Deming de *planificar, hacer, verificar y actuar (P-H-V-A)*. La propuesta que se hace para resolver el insuficiente empleo de la ingeniería de la calidad en la industria biofarmacéutica consiste en el diseño y aplicación de una metodología para la implementación de estas herramientas soportada justamente sobre las etapas del ciclo de Deming. La tabla 1 muestra un resumen de los aspectos de la metodología.

La identificación de las responsabilidades es un aspecto importante de la metodología. Para ello se proponen cuatro niveles de dirección y a cada uno se le estableció su nivel de decisión, desde el *estratégico* hasta el *operativo*. Se definieron las responsabilidades en la implementación de la ingeniería de la calidad a la alta dirección, al coordinador de la ingeniería de la calidad, al gerente de producto y/o proceso y aquellos especialistas de producción y calidad que participen en la implementación del procedimiento.

Respecto a la aplicación del enfoque de procesos en la metodología se plantea que para cada proceso productivo a analizar se le debe definir los requisitos establecidos por el cliente, las entradas, la identificación y descripción del propio proceso de realización, las interrelaciones con otros procesos, las especificaciones del proceso, los controles, la identificación del resultado (producto), las especificaciones, controles y el grado de satisfacción del cliente con el resultados.

Otro aspecto de la metodología se refiere a la evaluación de las no conformidades, lo que permite tomar acciones para eliminar las causas de las mismas y prevenir que vuelvan a ocurrir. Una no conformidad puede deberse al incumplimiento de alguna de sus etapas, ya sea por el incumplimiento del cronograma de aplicación, plan ineficiente e ineficaz, cambios del cronograma, o por el incumplimiento del plan de capacitación, desviaciones surgidas de la aplicación del procedimiento y por el incumplimiento del llenado de la documentación relacionada con la metodología, entre otros.

**TABLA 1**  
**Relación entre las etapas del ciclo PHVA, etapas de la metodología y principales tareas**

Ciclo	Etapas	Tareas
Planear	Objetivos	Definir o identificar objetivos, alcances, responsabilidades y frecuencia
	Alcance	
	Responsabilidades	
	Frecuencia	
Hacer	Aplicación del enfoque de procesos	Definir procesos, establecer entradas, salidas, decisiones, puntos de control, especificaciones con el cliente, documentación y vinculación con otros procesos, establecer la representación gráfica de los procesos
	Capacitar	Organizar e impartir cursos de capacitación, identificar necesidades de capacitación a través de la búsqueda de adiestramientos afines, búsqueda de información complementaria
	Procedimiento	Caracterizar el comportamiento del proceso en cuestión, usando como herramientas las técnicas estadísticas y de calidad para dar cumplimiento a los objetivos propuestos
Verificar	Registros	Estandarización de la documentación
Actuar	Toma de decisiones	Tomar decisiones, identificar y dar seguridad a las acciones correctivas y preventivas (AC/AP)
	Evaluación de no conformidades	

Como parte de la metodología, se diseñó y aprobó un procedimiento normalizado de operación que establece las orientaciones para el empleo de las herramientas de la ingeniería de la calidad durante la realización de los procesos productivos y/o productos que se realizan en el centro donde se empleó (tabla 2).

La identificación del o los objetivos de calidad a analizar con el procedimiento de la ingeniería de la calidad es un aspecto de relevante importancia. El cronograma de tareas establecido en la metodología para cada uno de los productos ayuda a la identificación del objetivo de calidad. Pudiera ocurrir que se identifiquen para una misma aplicación del procedimiento más de un objetivo, y estos se refieren a:

1. Mejorar los procesos productivos.
2. Mejorar los productos.
3. Cumplir con las especificaciones de calidad.
4. Cambiar especificaciones y etapas de procesos.
5. Evaluar la consistencia de los procesos.
6. Caracterizar procesos y/o productos.

7. Validar procesos.

8. Realizar la revisión anual de producto (RAP).

9. Brindar información a las autoridades nacionales que corresponda.

10. Brindar información a entidades extranjeras interesadas, con fines comerciales o de inspección.

## APLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El comportamiento de las características de calidad durante el proceso de producción está provocado por dos causas fundamentales: *causas aleatorias*, que son los sucesos que ocasionan pequeñas fluctuaciones en los datos; cada una puede ser tan pequeña que no es importante que ocurra o puede resultar antieconómico corregirla, y por *causas asignables*, que son causas que se pueden detectar e identificar como responsable de un cambio en una característica o nivel de un proceso, provocando variaciones que ocasionan una separación significativa de los datos respecto a la pauta esperada debida a las causas aleatorias.<sup>19</sup>

<b>TABLA 2</b>	
<b>Etapas y tareas del procedimiento de aplicación de la ingeniería de la calidad</b>	
Etapa del procedimiento	Tareas del procedimiento
Objetivos	Definir o identificar objetivos, alcances, responsabilidades específicas
Alcance	
Responsabilidades	
Consideraciones de seguridad	Definir las características físicas del lugar donde se archivará la documentación resultante de la aplicación de este procedimiento, la accesibilidad cuando se requiera y los responsables
Selección de variables	Definir el criterio y el tipo de variable seleccionada
Recogida de datos	Construir la base de datos adecuada y recoger los datos de interés
Análisis estadístico	Definir el tipo de análisis estadístico, realizar una argumentación de porqué ese análisis y realizar el análisis
Toma de decisiones	Tomar decisiones de acuerdo con el nivel de responsabilidad
Informe final	Contendrá todos los análisis resultantes del estudio; por ejemplo, gráficos, figuras, tablas, cálculo, trazabilidad, conclusiones y anexos
Registros	Se llenarán todos los registros asociados a este procedimiento
Referencias	Se hará referencia a todos aquellos documentos que constituyen la base documental del procedimiento

El control estadístico de la calidad se define en un sentido amplio como aquellos métodos estadísticos y de ingeniería que se usan para monitorear, controlar y mejorar la calidad,<sup>20</sup> y en uno más específico permite identificar la presencia de causas de variación que originan la falta de calidad para solucionarlas durante el proceso de realización. En general, el control significa mantener un proceso dentro de un intervalo predecible de variación con el objetivo de mantener estable y consistente el rendimiento del proceso.

Con el propósito de analizar la consistencia de los procesos de un producto comercial biofarmacéutico cubano se aplicó el procedimiento. En este sentido es importante destacar que se dice que un proceso es consistente cuando se encuentra en estado de control estadístico, lo que quiere decir que las variaciones entre los resultados de la muestra se pueden atribuir a un sistema de causas aleatorias que no cambian en el tiempo y esta situación debe alcanzarse para todas las características de calidad del proceso. El método que más se ha empleado para detectar si el proceso se encuentra en estado de control estadístico es el gráfico de control.

Específicamente se aplicó el procedimiento para demostrar la consistencia del proceso de producción del ingrediente farmacéutico activo (IFA) del producto ior EPOCIM (eritropoyetina). Fue necesario aplicar el enfoque de procesos y con ello se obtu-

vo un nuevo diagrama de flujo de todos los procesos productivos según los criterios establecidos en la literatura de este enfoque.<sup>21,22</sup> Además, se seleccionaron las variables teniendo como criterio las descritas en el registro sanitario de medicamento del producto ior EPOCIM y en el expediente maestro de lote de este producto, identificándose para cada una si son variables de entradas, de proceso o de salida. Se construyó la base de datos para el procesamiento de los datos. La herramienta del control estadístico aplicada fueron los gráficos de control de variables<sup>23</sup> por la naturaleza de las características medidas. Se utilizaron los gráficos de control de valores individuales, ya que en los procesos que se analizan no es posible obtener más de una observación. Esto es una situación típica de las variables de los procesos de producción biotecnológicos, por ejemplo, la variable *viabilidad celular y cantidad de células totales del ampulla descongelada* tendrán un solo valor cada una. Se emplearon los gráficos de rango móvil para la variabilidad, tal como se recomienda en la literatura.<sup>24</sup> Un paso previo a la construcción del gráfico de control viene dado por el cumplimiento de los requisitos de normalidad y comportamiento aleatorio de la variable, todo lo cual se realizó. La tabla 3 muestra un resumen de los resultados obtenidos con la aplicación del procedimiento. Puede observarse que se definen, la variable, el proceso, el tipo de variable codificada con *P* para las de proceso y *S* para las de salida, así como el cumpli-

miento del requisito de normalidad y aleatoriedad. La falta de normalidad de la variable no impide la aplicación de los gráficos de control, sino que le añaden complejidad, como se verá más adelante.

A modo de ejemplo se muestran los resultados de la aplicación del procedimiento de ingeniería de la calidad para el análisis de la consistencia del proceso *descongelación celular*. En la tabla 4 se representan las especificaciones para las características analizadas y los resultados de las pruebas estadísticas respecto a la comprobación de los requisitos, donde todos los valores de probabilidad se encuentran por encima del nivel de significación 0.05.

También los gráficos de ambas variables evidencian que el proceso de *descongelación celular* se encuentra en estado de control, pues ninguno de los puntos representados para cada una de las variables analizadas se encuentran fuera de los límites de control establecidos ni existen patrones (figuras 1 y 2).

Una pregunta que surge en este paso de la aplicación del procedimiento del análisis de la consistencia de los procesos se refiere a qué hacer con las variables a las que no se les pudo aplicar los gráficos de control debido al incumplimiento de algún requisito (normalidad o aleatoriedad). Para la comprobación de la normalidad se utilizó la prueba de Anderson Darling y la aleatoriedad fue analizada con la prueba de las rachas.

El incumplimiento de la aleatoriedad no se tuvo en cuenta para decidir que el proceso no fuese consistente, al incumplirse solo en la variable viabilidad celular para la fermentación de 30 L, específicamente para la tendencia con un valor de probabilidad de 0,02, donde este podría ser un resultado esperado en un proceso de este tipo cuando se tienen valores de diferentes lotes en el tiempo. Por otra parte, la fermentación es uno de los primeros procesos por los que transita el producto en la obtención del producto final de la eritropoyetina y se le da mayor peso en este caso a las exigencias en los requisitos para la consistencia del

**TABLA 3**  
**Resumen de la aplicación del procedimiento para el análisis de la consistencia de los procesos**

VARIABLES	Proceso y tipo de variable	Normalidad / Aleatoriedad	Control de proceso
Células totales	Descongelación celular (S)	Sí / Sí	Control
Viabilidad celular	Descongelación celular (S)	Sí / Sí	Control
Células totales	Inoculación 30 L (S)	Sí / Sí	Control
Viabilidad celular	Inoculación 30 L (S)	No / Sí	-
Células totales	Fermentación 30 L (S)	No / Sí	-
Viabilidad celular	Fermentación 30 L (S)	Sí / No	-
Concentración máxima de células vivas	Fermentación 300 L (P)	Sí / Sí	Control
Viabilidad celular	Fermentación 300 L (P)	Sí / Sí	Control
D.O 280nm G-25 Blue	Purificación en G-25 Blue (S)	Sí / Sí	Control
D.O 280nm G-25 Quelato	Purificación en G-25 Quelato (S)	No / Sí	-
Relación 280/260	Purificación en Q sepharose fast flor (S)	Sí / Sí	Control

**TABLA 4**  
**Resultados de la comprobación de requisitos en el proceso de descongelación celular**

VARIABLES Y ESPECIFICACIONES	CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS			
	Normalidad	p-Value	Aleatoriedad	Normal
Células totales ( $7 \cdot 10^6$ células totales)	Normal	0,080	Aleatoria	> 0,05
Viabilidad celular ( 80 %)	Normal	0,15	Aleatoria	> 0,05

proceso a los últimos como son los de purificación. Aunque se le dio mayor peso a estas consideraciones de tipo prácticas, otro criterio de la literatura especializada<sup>24</sup> también comprobado respecto al incumplimiento de la aleatoriedad, fue la aplicación de un gráfico de control a los residuos de una serie cronológica de los datos de la variable para eliminar la autocorrelación de los datos. Como era de suponer, con este procedimiento se logra eliminar la correlación entre los datos, por lo que con su aplicación se puede considerar cumplido el requisito de aleatoriedad, y proceder al análisis del gráfico de control para los residuos (cuestión esta que corroboraría que el proceso está en control estadístico). También se tuvo en cuenta que la característica de calidad analizada se mantuvo todo el tiempo ampliamente por encima de especificaciones, con una tendencia creciente al inicio.

A las otras dos variables en las que se incumple la normalidad se le realizaron transformaciones, con lo cual quedó satisfecho este requisito y con ello fue posible analizar los gráficos de control para esas variables transformadas; en ambos casos se concluyó que el proceso estaba en control estadístico para esas variables. Por ejemplo, para la variable viabilidad celular del proce-

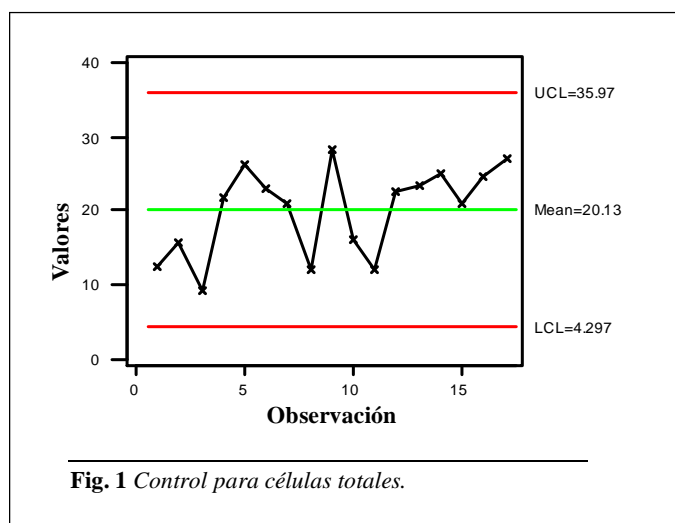


Fig. 1 Control para células totales.

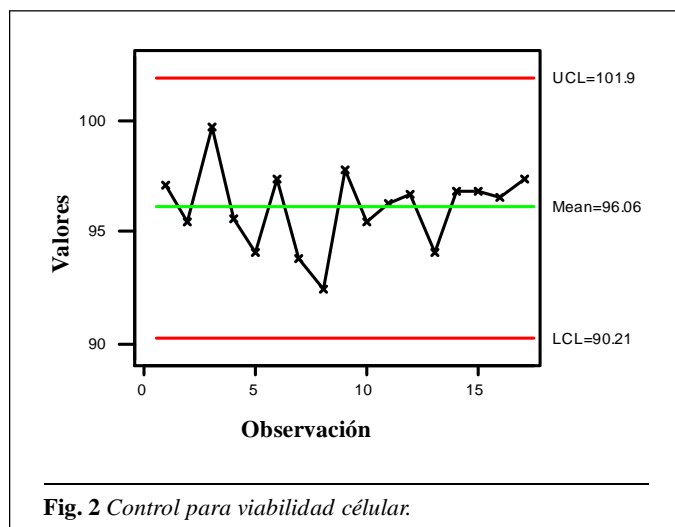


Fig. 2 Control para viabilidad celular.

so de Inoculación de 30 L se obtuvo una transformación Johnson con la función:


$$-0,852\ 348 + 0,732\ 477 \cdot \text{Log} \left( \frac{X - 89,8329}{98,6328 - X} \right)$$

Con esta función para la transformación de la variable viabilidad celular se aplicó la prueba de Anderson Darling para la comprobación de la aleatoriedad obteniéndose un valor de probabilidad de 0,310 que satisfizo este requisito. De igual forma se procedió para la variable células totales del proceso de inoculación y también se cumplió el requisito de normalidad y un proceso en control estadístico después de realizarle la transformación a la variable.

En resumen, se cuenta con los resultados de la aplicación del procedimiento de ingeniería de la calidad a siete procesos, cuatro de fermentación y tres de purificación y un total de once variables. Una vez que todas las variables del proceso de producción del IFA del producto ior EPOCIM se encuentran en control estadístico se puede concluir que el proceso es *consistente*.

## CONCLUSIONES

La ingeniería de la calidad debe ser difundida y generalizada a la industria biofarmacéutica, y para ello se tienen como requerimientos la capacitación del personal, la aplicación del enfoque de procesos para la definición de entradas, salidas e interrelaciones, que permitan una mejor selección de las variables a medir y una mejor comprensión del problema e interpretación de los resultados, la designación de un coordinador responsable para la implantación de la metodología y la designación de otras responsabilidades que faciliten la toma de decisiones desde un carácter estratégico hasta el operativo.

El análisis de la consistencia de los procesos permitió validar la aplicabilidad del procedimiento para el uso de las técnicas de la ingeniería de la calidad y la utilidad que tiene en la toma de decisiones para una industria como la biofarmacéutica donde la variabilidad de los procesos y la uniformidad de los productos son cuestiones sumamente importantes a controlar por la naturaleza biológica de los productos, por el fuerte entorno regulatorio del sector y por el impacto que tienen en la salud humana. 

## REFERENCIAS

1. DELGADO, M.: "Tendencias en los sistemas de la calidad en la I +D biofarmacéutica", *Biología Aplicada*, CIGB, Vol. 17, No.2, Cuba, enero, 1998.
2. ALFARO, E.: "Panorama del mercado farmacéutico internacional", *Revista Enfarma*, Vol 5, No.5, pp.32-38, México, 2004.
3. HAMILTON, G.: *The Top 10 Biotechnology Companies*, Business, Insights, England, 2005.
4. *Pharmaceutical cGMPs for the 21 st. Century-A Risk-Based Approach*, FDA, USA, 2004.
5. *Directrices para facilitar la aplicación de las normas ISO 9001:2000*, Ed. AENOR, Madrid, 2002.

6. **CROSBY, P.:** *The Eternally Successful Organization*. Mc Graw Hill. USA. 1988.
7. **GONZÁLEZ, A.:** "Módulo de Calidad Total", Maestría de Calidad Total, Cujae, Ciudad de La Habana, Cuba, 2004.
8. **TRISCHLER, W.:** *Hacia la mejora de los procesos en la organización*, Ed. Díaz de Santos, 2000.
9. **MARTÍNEZ, E.:** *Curso de formación de auditores de calidad*, Terrafarma, S.A de C.V., México, 2006.
10. **LAGE, A.:** *Informe por el 10 mo. Aniversario del CIM*, Ciudad de La Habana, Cuba, 2004.
11. **DEMING, W.E.:** *Calidad, Productividad y Competitividad. La salida de la crisis*, Ed. Díaz de Santos, S. A., Madrid, 1989.
12. **GUNTER, B.:** Discussion of "Signal-to-Noise Ratios, Performance Criteria, and Transformations," by G. Box, *Technometrics*, No. 30, pp. 32-35, 1988.
13. **LAMB, R. H.; DENNIS D. BOOS AND CAVELL BROWNIE:** "Testing for Effects on Variance in Experiments with Factorial Treatment Structure and Nested Errors", *Technometrics*, American Statistical Association and the American Society for Quality Control, Vol. 38, No. 2, May, 1996.
14. **TORT-MARTORELL, X.:** "Seis Sigma: Un nuevo impulso a la mejora de la calidad", Congreso de la SEIO, Lledia, Barcelona, España, 2003.
15. **RODRÍGUEZ, A.:** "Módulo de estadística", Maestría de Calidad Total, Cujae, Ciudad de La Habana, Cuba, 2004.
16. **DELGADO, M.:** "Módulo de Ingeniería de la Calidad", Maestría de Calidad Total, Cujae, Ciudad de La Habana, Cuba, 2005.
17. **ISO 9000:2000. Sistemas de Gestión de la Calidad. Fundamentos y Vocabulario**, 2001.
18. **CUATRECASAS, L.:** *Gestión Integral de la calidad. Implantación, Control y Certificación*, 2da. ed., Ediciones Gestión 2000, S.A., Barcelona, 2001.
19. **JURAN, J. M.:** *Manual de Control de la Calidad*, McGraw-Hill, Interamericana de España, S.A., 1993.
20. **MONTGOMERY, D. Y C. GEORGE:** *Probabilidad y Estadística Aplicada a la ingeniería*, 2 da. ed., Limusa Wiley, 1999.
21. **GALLOWAY, D.:** *Cómo gestionar la calidad por procesos*, Ed. Díaz de Santos, 2003.
22. **HOYLE, D. Y T. JOHN:** *Del aseguramiento a la gestión de la calidad: el enfoque basado en procesos*, Ed. AENOR, Madrid, 2003.
23. **ISO/TR 10017:2003. Orientaciones sobre las técnicas estadísticas para la norma ISO 9000:2000**, 2003.
24. **MONTGOMERY, D.:** *Control Estadístico de la Calidad*, Grupo Editorial Iberoamericana, México, 1991.

**REVISTAS CIENTÍFICAS  
DE LA CUJAE  
AHORA EN FORMATO ELECTRÓNICO  
¡VISÍTENOS!**



• <http://intranet/ediciones/>