

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO
FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA

Práctica dirigida graduación sometida a consideración de la escuela de
Ingeniería Química como requisito final para optar por el grado de
licenciatura en Ingeniería Química

PRÁCTICA DIRIGIDA DE GRADUACIÓN

ESTABLECIMIENTO DE CONDICIONES DE OPERACIÓN PREVIAS A LA
IMPLEMENTACIÓN DE UNA INSPECCIÓN DE CALIDAD DE UN CABLE
USADO EN LA PRODUCCIÓN DE UN CATÉTER DE CRIO-ABLACIÓN
CARDIACA MEDIANTE ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN, EJECUCIÓN Y
ANÁLISIS DE EXPERIMENTOS Y DOCUMENTACIÓN EN UNA
EMPRESA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

Kimberley Yenory Vargas Rodríguez

San José, 2022.

Establecimiento de condiciones de operación previas a la implementación de una inspección de calidad de un cable usado en la producción de un catéter de crio-ablación cardiaca mediante actividades de validación, ejecución y análisis de experimentos y documentación en una empresa de dispositivos médicos


Informe de la práctica dirigida de graduación presentada ante la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de Costa Rica como requisito final para optar por el grado de Licenciatura en Ingeniería Química.

Sustentante: Kimberley Yenory Vargas Rodríguez

Tribunal examinador:


Ing. Aldo Mora Alvarado, MAE
Ing. Senior R&D, Empresa de Dispositivos Médicos

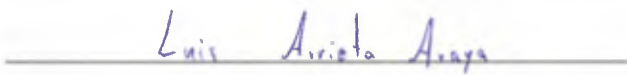
Director del proyecto


Ing.^a. Juliana Da Luz Castro, Lic
Profesora, Escuela de Ingeniería Química

Miembro lector


Ing. Luis Céspedes Ramirez, MBA
Manager I, Empresa de Dispositivos Médicos

Miembro lector


Ing. Luis Arrieta Araya
Profesor, Escuela de Ingeniería Química

Miembro Invitado


M.Sc. Randall Ramirez Loría
Profesor, Escuela de Ingeniería Química

Presidente del Tribunal

DEDICATORIA

Han pasado casi 25 años desde que nací, pero incluso antes de ese momento, ya estaba esforzándose por darme una buena vida y las mejores oportunidades posibles. Por haber hecho un gran trabajo cuidándome, por apoyarme durante todas las circunstancias que se han presentado y con las decisiones que he tomado en mi vida, por enseñarme que soy capaz de lograr las metas que me proponga y por ser partícipe de convertirme en la persona que soy hoy, le dedico este práctica dirigida de graduación a mi papá.

Papi, este logro se lo debo a usted, te amo mucho.

AGRADECIMIENTOS

Todo el esfuerzo que hizo durante los años que estuve en la Universidad no ha pasado desapercibido, agradezco profundamente todas las veces que viajó desde Tilarán hasta San Pedro para cocinarme y ayudarme con los quehaceres del apartamento mientras yo estaba en época de exámenes o en finales de semestre, agradezco también todos los consejos que me ha dado, la paciencia que me ha tenido y cómo ha cuidado de mi bienestar siempre, sin su apoyo no hubiera logrado culminar mis estudios, te amo y muchas gracias Mami.

Por otra parte, quiero agradecer a mi abuela, que siempre se preocupa por mi y me tiene presente en sus oraciones y a mi abuelo por consentirme siempre y llenarme de cariño.

En general, estoy agradecida con toda mi familia por el apoyo y la ayuda brindada, no solamente durante mi época universitaria si no también durante toda mi vida.

Gracias a mis amigos, Evelyn y Bernal por estar siempre presentes y prestarme su hombro cuando más lo necesité.

Agradezco también a mi comité asesor, por la guía y el conocimiento brindado durante la ejecución de esta práctica dirigida y a la Escuela de Ingeniería Química por todo el conocimiento adquirido que me permitirá desarrollar mi vida como profesional en la carrera.

Finalmente, agradezco profundamente a Dios por forjar mi camino, dirigirme por el mismo y acompañarme siempre.

RESUMEN

Las actividades descritas en este documento se realizaron en una empresa multinacional de manufactura de dispositivos médicos en el periodo comprendido entre junio de 2022 y octubre de 2022, con el objetivo principal de establecer condiciones de operación previas a la implementación de una inspección de calidad de un cable usado en la producción de un catéter de crioablación cardiaca mediante actividades de validación, ejecución y análisis de experimentos y documentación.

Inicialmente, se validaron tres equipos distintos con el fin de ser utilizados en la inspección del cable. Los equipos validados poseen diferentes usos previstos y características que definieron el tipo de validación que se llevó a cabo, el primer equipo validado correspondió a un *fixture* de seguridad utilizado como barrera de protección en el uso de lámparas ultravioleta, a este *fixture* se le validó su funcionamiento y se concluye que el mismo cumple con las características requeridas por lo que se considera validado para su uso previsto. Para los otros dos equipos, una lámpara ultravioleta y un equipo conocido como *leak tester* también se validó su funcionamiento adecuado y adicionalmente la capacidad de los mismos para generar medidas reales mediante la calibración de sus funciones, en todos los casos los equipos se encontraron dentro de tolerancia y con una incertidumbre asociada a la calibración aceptable.

Al ejecutar el protocolo de validación de la lámpara UV se encontró que la misma cumple con todos los requerimientos para su uso previsto por lo que se le otorga su estado validado. En el caso del *leak tester* se creó su documentación requerida dada la clasificación del equipo y se corrió el protocolo de validación correspondiente en el que se encontró que el equipo cumple con todas las características requeridas para su uso previsto por lo que también se le otorga su estado validado.

Se ejecutó un experimento con el diseño factorial completo 2^3 para analizar el efecto de los siguientes factores en el resultado de la prueba de fugas: adhesivo utilizado, presencia de capa de recubrimiento y tiempo de curado. De manera que se obtuvo que la combinación que genera los mejores resultados, es decir, produce una fuga menor, corresponde a la combinación del adhesivo B con la capa de recubrimiento y un tiempo de curado de 10 segundos por lado.

Finalmente se creó el procedimiento de inspección con el paso a paso de las actividades a realizar para efectuar la inspección del cable de acuerdo a los procedimientos y normativas aprobadas por la empresa, de manera que dicho procedimiento fue revisado y aprobado por los representantes de los distintos departamentos correspondientes para ser utilizado en el proceso descrito.

Se recomienda modificar el procedimiento de calibración de flujo del *leak tester* de la empresa para incluir la verificación de precisión para esta función y realizar un análisis estadístico adicional para determinar el efecto de la presencia de burbujas en la unión de adhesivo entre el conector y el cable en la prueba de fugas y si dicho efecto es significativo o no.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	v
RESUMEN	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO	3
1.1 Dispositivos Médicos	3
1.2 Industria de Dispositivos Médicos en Costa Rica	4
1.3 Catéteres de Crioablación	5
1.4 Estándares de Calidad y Normativas en la industria de Dispositivos Médicos	7
1.5 Documentación en la Industria de Dispositivos Médicos	11
1.6 Validaciones de Equipos	12
1.7 Calibraciones	14
1.8 <i>Leak Tester</i>	15
1.9 Tipos de inspecciones en materiales	16
1.10 Adhesivos en Dispositivos médicos	17
1.11 Diseño de Experimentos (DOE)	19
CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA	21
2.1 Validación de equipos	22
2.2 Análisis del efecto de factores en la adhesión del ensamble de las muestras	24
2.3 Creación de Procedimiento de Inspección	25
CAPÍTULO 3: VALIDACIONES DE EQUIPOS	27
3.1 <i>Fixture</i> de la lámpara UV	28

3.2	Lámpara UV	31
3.2.1	Calibración del cronómetro	32
3.2.2	Protocolo de validación	35
3.3	<i>Leak Tester</i>	36
3.3.1	Mantenimiento preventivo del equipo	39
3.3.2	Calibración de Funciones	41
3.3.3	Protocolo de validación	48
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS DEL EFECTO DE FACTORES		53
4.1	Antecedentes	53
4.2	Análisis factorial completo	56
4.3	Comprobación de supuestos	57
4.4	Modelo obtenido	60
4.5	Selección de combinación que genera mejores resultados	62
4.6	Validación de la corrida con mejores resultados.	64
CAPÍTULO 5: PROCEDIMIENTO DE INSPECCIÓN		69
5.1	Estilo de documentación	70
5.2	Creación del procedimiento	70
5.3	Contenido del Procedimiento	71
5.3.1	Seguridad	72
5.3.2	Preparación de las muestras	73
5.3.3	Prueba de fugas	73
5.3.4	Configuración de equipos	74
5.3.5	Tratamiento Térmico	74
5.3.6	Tratamiento Mecánico	75
5.3.7	Mantenimiento de registros	76
5.4	Pre-aprobación y Aprobación del Procedimiento	76
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		79
NOMENCLATURA		81

BIBLIOGRAFÍA	83
APÉNDICES	87
A DATOS EXPERIMENTALES	87
B MUESTRA DE CÁLCULO	88
B.1 Cálculo de la incertidumbre de la calibración del cronómetro de la lámpara UV.	88

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 3.1	Datos obtenidos encriptados de la calibración de la función de cronómetro de la lámpara UV.	33
Cuadro 3.2	Datos obtenidos encriptados de la evaluación de la precisión de la función del cronómetro de la lámpara UV.	33
Cuadro 3.3	Incertidumbre asociada a las fuentes de incertidumbre de la calibración del cronómetro.	34
Cuadro 3.4	Resultados de la incertidumbre combinada asociada a la calibración del cronómetro.	35
Cuadro 3.5	Datos obtenidos encriptados de la calibración de la función de presión del <i>leak tester</i>	42
Cuadro 3.6	Datos obtenidos encriptados de la evaluación de la precisión de la función del presión del <i>leak tester</i>	42
Cuadro 3.7	Datos obtenidos encriptados de la calibración de la función de vacío del <i>leak tester</i>	43
Cuadro 3.8	Datos obtenidos encriptados de la evaluación de la precisión de la función de vacío del <i>leak tester</i>	43
Cuadro 3.9	Incertidumbre asociada a las fuentes de incertidumbre de la calibración de presión y vacío del <i>leak tester</i>	44
Cuadro 3.10	Resultados de la incertidumbre combinada asociada a la calibración de presión y vacío del <i>leak tester</i>	45
Cuadro 3.11	Datos obtenidos encriptados de la calibración de la función de medición de flujo del <i>leak tester</i>	46
Cuadro 3.12	Incertidumbre asociada a las fuentes de incertidumbre de la calibración de flujo del <i>leak tester</i>	47
Cuadro 3.13	Resultados de la incertidumbre combinada asociada a la calibración de flujo del <i>leak tester</i>	47
Cuadro 4.1	Factores estudiados y sus posibles valores.	55
Cuadro A.1	Datos experimentales obtenidos encriptados del experimento factorial 2^3	87

Cuadro A.2 Datos experimentales encriptados obtenidos de la validación de la corrida con capa de recubrimiento presente, adhesivo B y 10 segundos de curado por lado. 87

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1	Comparación de las exportaciones de Costa Rica entre el 2014 y el 2021 (COMEX, 2022)	4
Figura 1.2	Catéter de crioablación cardiaca (Boston Scientific, 2022)	7
Figura 4.1	Muestras con y sin cono de recubrimiento	54
Figura 4.2	Resultados de análisis de varianza para el diseño factorial.	56
Figura 4.3	Resultado gráfico de pareto de efectos estandarizados.	57
Figura 4.4	Gráficos de los residuos del diseño experimental.	58
Figura 4.5	Gráfico de la prueba de normalidad Ryan-Joyner.	58
Figura 4.6	Gráfico de la prueba de normalidad Anderson-Darling.	59
Figura 4.7	Test de varianzas iguales para el diseño experimental.	59
Figura 4.8	Resumen de modelo obtenido.	60
Figura 4.9	Resultados de análisis de varianza para el diseño factorial reducido.	61
Figura 4.10	Resumen de modelo reducido obtenido.	61
Figura 4.11	Factor de inflación de varianza para el modelo reducido.	62
Figura 4.12	Gráfica de Cubo para el diseño factorial completo desarrollado	63
Figura 4.13	Muestra #4 con presencia de burbujas en la unión de los componentes	64
Figura 4.14	Poder estadístico para un análisis t de una muestra de tamaño 7.	65
Figura 4.15	Resultado prueba t de una muestra para la validación de la corrida más favorable.	66
Figura 4.16	Gráfico de prueba de normalidad Anderson-Darling para la repetición de validación.	66
Figura 4.17	Diagrama de caja para la validación de la corrida con mejores resultados.	67
Figura 5.1	Colocación de la muestra en el <i>fixture</i> de tratamiento mecánico.	75

Figura 5.2 Ciclos de tratamiento térmico y mecánico de las muestras. 76

INTRODUCCIÓN

Este proyecto nace de la necesidad de una empresa de dispositivos médicos de traer al país una nueva línea de producción de un catéter de crioablación luego de la adquisición de una empresa menor que se dedicaba a la manufactura de los mismos. La empresa adquirida se encontraba originalmente en Minnesota en Estados Unidos y las operaciones se están trasladando a Costa Rica. Entre las razones específicas para realizar este traslado de líneas para la empresa en la cual se desarrollará la práctica se encuentra que, al ya tener una planta consolidada en el país, la instalación de una nueva línea se vuelve más sencilla, esto dado el talento multidisciplinario presente en la empresa que ya tiene experiencia en el área de dispositivos médicos y conoce las necesidades y requerimientos de la misma y, por otro lado, en términos económicos, la instalación de la nueva línea se traduce en una reducción de costos para la empresa.

Entre las tareas para el traslado de la línea se encuentran los controles de calidad que deben instalarse para garantizar que los materiales utilizados en la manufactura de los dispositivos cumplan con los requerimientos de diseño establecidos y las distintas normativas que rigen la empresa. Entre estos controles se encuentran las inspecciones de material, las cuales se realizan de acuerdo al riesgo asociado al mismo. En este caso específico, el material a inspeccionar corresponde a un cable que forma parte de un catéter de crioablación cardíaca, el material posee un riesgo asociado dada su función en el dispositivo y las características que debe poseer en la manufactura del mismo, por lo que se le deben realizar pruebas de resistencia térmica y mecánica para lo cual se necesita una serie de equipos y herramientas que deben encontrarse validados y calibrados, según los estándares establecidos, para garantizar que los resultados de la inspección sean confiables.

Al tratarse de una inspección nueva proveniente de una transferencia, los equipos y herramientas no se encuentran validados y aún no se conocen los efectos que tienen distintos factores en el material. Específicamente, para la prueba térmica debe crearse un ensamble entre la parte a inspeccionar y otro material conocido

como *luer*, este ensamble se forma con adhesivo y el mismo debe tener una fuga de presión en la adhesión menor a cierta cantidad establecida. Al momento de iniciar la práctica no se conocían los efectos del uso de diferentes adhesivos en el ensamble, si se usa o no una capa de recubrimiento de adhesivo y el efecto del tiempo de curado empleado. Solo para crear este ensamble, se necesitan tres equipos diferentes los cuales deberán ser validados. Además, el procedimiento para la ejecución de la inspección, que incluye además la prueba de resistencia térmica y mecánica, no había sido documentado. El desarrollo de esta práctica trae el beneficio a la empresa de solucionar esta problemática para de esa manera poder implementar la inspección del material en la planta ubicada en Heredia y no tener que depender de un tercer ente para la misma.

Un ingeniero químico está en potestad de desarrollar este tipo de actividades dados los amplios conocimientos obtenidos de diferentes áreas a lo largo de su formación, como diseño de experimentos y estadística, metrología, materiales, calidad, química, física y demás que le permiten determinar condiciones que maximizan el aprovechamiento de recursos como materias primas o equipos. Por otra parte, desde la calidad, el ingeniero químico es capaz de gestionar, validar y desarrollar procedimientos o sistemas que satisfacen las necesidades del proceso. Esto aunado a los conocimientos generales adquiridos durante la carrera de buenas prácticas de documentación, desarrollo de habilidades para solución de problemas y análisis crítico para distintas situaciones. Los resultados obtenidos en la práctica quedaran disponibles para que otros estudiantes de la carrera interesados en la rama de calidad adquieran un mayor conocimiento acerca de los estándares de calidad y lo que estos conllevan en para procesos de validación, tratamiento de datos y documentación.

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

1.1 Dispositivos Médicos

Los dispositivos médicos se consideran una parte crucial de los sistemas de salud, dado que se utilizan para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades, así como para rehabilitación del paciente (Organización Panamericana de la Salud, 2022).

El primer dispositivo médico data de 1550-1300 A.C, que corresponde al periodo al que pertenece la primera prótesis de la cual se tiene información, correspondiente a un dedo de una mujer. Con el pasar del tiempo los dispositivos médicos han avanzado en tecnología y para 1903 se registra el primer electrocardiógrafo y para 1943 se creaba la primera máquina de diálisis renal (Solano, 2019).

Actualmente los dispositivos médicos han avanzado a lo último en tecnología, utilizando incluso inteligencia artificial para su funcionamiento, también está presente la nanotecnología y otros utilizan campos magnéticos o criotecnología para cumplir con su función, de manera que con los avances se ha facilitado el tratamiento de enfermedades, logrando incluso extender la vida de personas con dichas condiciones (Solano, 2022).

Dada su importancia y necesidad, la industria de los dispositivos médicos es una de las que mayor crecimiento ha presentado en los últimos años, para el 2020 cuando el comercio en general presentó una disminución del 7.6%, la industria de los dispositivos médicos presentó un crecimiento del 16.3%, aunque una parte de este crecimiento se atribuye a la necesidad de atención del COVID-19, la comercialización de todos los productos médicos presentó este crecimiento (Organización Mundial del Comercio, 2021).

Los principales comerciantes corresponden a Alemania, China y Estados Unidos, sin embargo estos países en miras de disminuir costos tienen sedes de operaciones en distintos países del mundo que poseen atractivos para la manufactura de dispositivos médicos como bajos costos de operación y personal altamente capacitado, como India, México, Japón y Costa Rica (Organización Mundial del Comercio, 2021)

1.2 Industria de Dispositivos Médicos en Costa Rica

La industria de dispositivos médicos es una de las industrias más importantes para el país. La misma lleva establecida en Costa Rica más de 30 años. En el 2020 las exportaciones de dispositivos médicos representaron el 36% del total de las exportaciones del país, convirtiéndose por tercer año consecutivo en la principal exportación (Gobierno de Costa Rica, 2021).

En la Figura 1.1 se puede observar el crecimiento que han tenido las exportaciones de dispositivos médicos entre el 2014 y el 2021. Entre el 2014 y el 2021 la industria de dispositivos médicos tuvo un crecimiento de más de \$1324 millones (COMEX, 2022). La industria ha tenido un crecimiento constante durante el tiempo, para el 2019 se exportaron \$375 millones más que en el 2018 (PROCOMER, 2020).

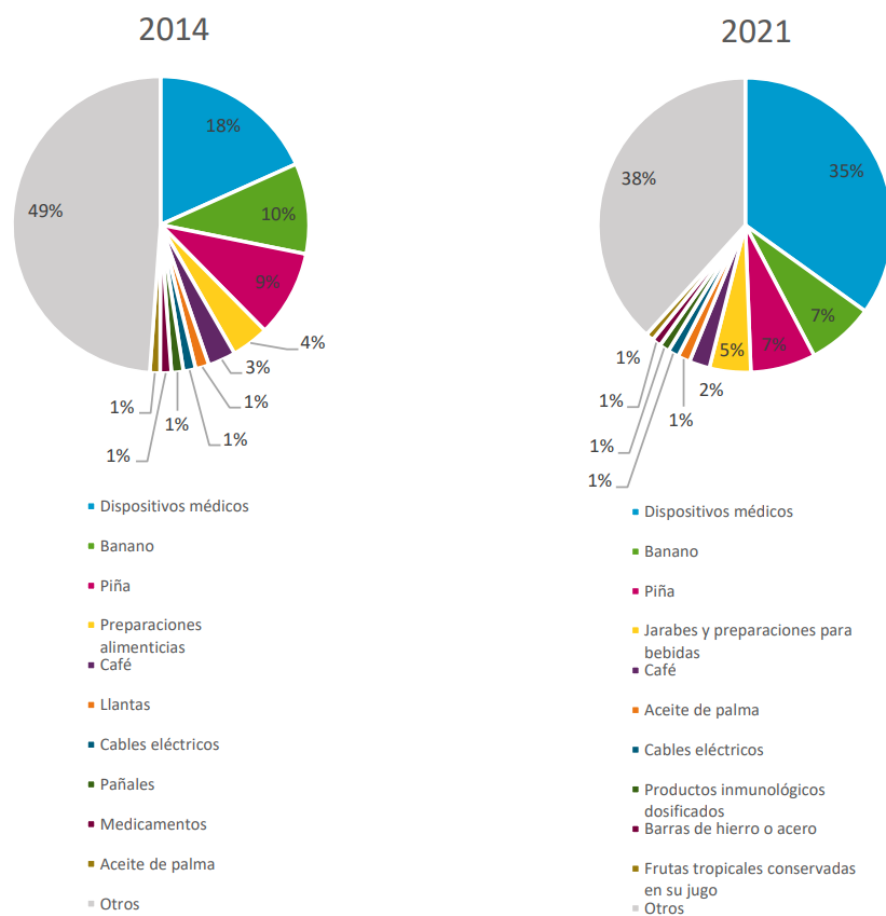


Figura 1.1. Comparación de las exportaciones de Costa Rica entre el 2014 y el 2021 (COMEX, 2022)

En Costa Rica hay establecidas 6 de las 10 compañías de dispositivos médicos más importantes del mundo, lo cual se traduce en más de 38 mil puestos de trabajos generados para el cierre del 2020. Esto además permite el desarrollo y especialización de los trabajadores generando encadenamientos de alto valor (Gobierno de Costa Rica, 2021).

Actualmente Costa Rica está posicionado como el segundo país de América Latina en exportación de dispositivos médicos de manera que controlaba el 24% del mercado regional en el 2020 solamente superado por México. Además, mundialmente se posiciona en el décimo cuarto puesto aportando el 2% de las exportaciones de este tipo (Gobierno de Costa Rica, 2021). Esto es importante tanto para el país como para el mundo dado que los dispositivos médicos son fundamentales en los sistemas de salud dada su capacidad para prevenir, diagnosticar, tratar y rehabilitar enfermedades de maneras seguras y eficaces (Enríquez *et al.*, 2016).

En Costa Rica se producen 436 distintos dispositivos y equipos médicos, se producen para diversas áreas como neuro modulación, dentales, cardiovascular y vascular, dispositivos quirúrgicos, ostomía, neuro endovascular, endoscopia, ortopedia y más. En específico las empresas elaboran válvulas para el corazón, implantes mamaros, agujas, espirales de platinos, asas para extracción de pólipos y catéteres, estos últimos siendo de los que más se exportan (Barquero, 2019).

1.3 Catéteres de Crioablación

Una de las tecnologías de dispositivos médicos que recientemente se ha empezado a producir en Costa Rica es la crioablación, la cual se utiliza en la producción de catéteres.

La crioablación como tratamiento invasivo surgió en los años 90 y ha sido utilizada ampliamente en diferentes aplicaciones clínicas como la oncología, dermatología y demás. En los últimos 10 años, como tratamiento para arritmias cardiacas la ablación con catéter ha sido el tratamiento de primera línea y los avances tecnológicos que han surgido en crioablación junto con las propiedades biofísicas de la

misma han convertido a la crioablación en una alternativa que brinda una mayor seguridad que la radiofrecuencia (Gonzalez *et al.*, 2016).

En la crioablación, el catéter produce daño tisular por medio de hipotermia de manera que la formación de hielo en el tejido es el mecanismo fundamental del proceso. Al empezar, la ablación se genera primeramente en el espacio extra celular produciendo en las células una pérdida de capacidad de transportar iones. El daño principal se da a través de un proceso bioquímico, ya que la formación de hielo extra celular hace que el espacio cree un gradiente osmótico que produce salida de agua y iones en el espacio intracelular lo que a su vez provoca que el tamaño celular se reduzca, se dañen las proteínas, haya alteraciones en sistemas enzimáticos y los componentes lipoprotéicos de la membrana plasmática se dañen. Posteriormente cuando se detiene la crioterapia la célula regresa a su temperatura original en donde se da la fusión de los cristales de hielo lo que hace que el daño osmótico aumente por el efecto solución (Gonzalez *et al.*, 2016).

El uso de catéter de crioablación con balón ha aumentado en la industria médica debido a que el mismo tiene la ventaja de que la ablación se puede realizar de manera rápida y sencilla, debido a que el balón permite aislar la vena en una sola aplicación lo que permite crear lesiones homogéneas y continuas. Este tipo de catéteres tienen una punta que permite posicionar el dispositivo de la manera requerida, una vez ubicado el catéter, el balón se infla y el líquido refrigerante circula por el cable hasta llegar al balón y sucede la crioablación (Durán *et al.*, 2011).

En la Figura 1.2 se puede observar uno de estos catéteres posicionado en el corazón y con el balón inflado. Este tipo de dispositivos, al ser invasivos están regulados por diferentes instituciones, leyes y normativas que permiten asegurar el bienestar del paciente.

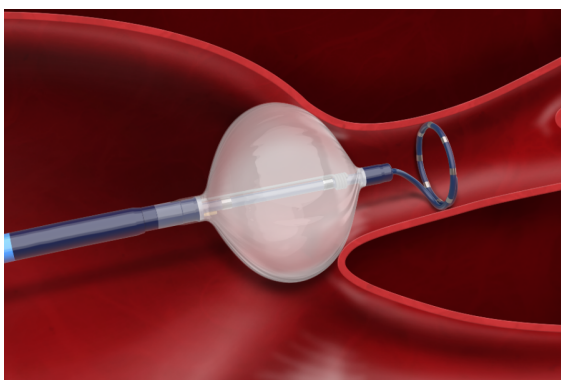


Figura 1.2. Catéter de crioablación cardiaca (Boston Scientific, 2022)

1.4 Estándares de Calidad y Normativas en la industria de Dispositivos Médicos

La industria de producción de dispositivos médicos es una de las industrias que más regulaciones tiene en el mundo, esto no es para menos ya que estos dispositivos se utilizan en el cuerpo humano, en ocasiones incluso en situaciones de vida o muerte, se debe garantizar que las empresas diseñen y fabriquen dispositivos médicos que sean seguros y cumplan con el propósito para el cual fueron diseñados.

Es por esto que alrededor del mundo los distintos países y organizaciones han establecido una serie de normativas y regulaciones que definen los requisitos mínimos que los dispositivos deben poseer para que las empresas productoras puedan comercializarlos, con base en esto, las empresas definen los parámetros de diseño y de operaciones para cumplir con las mismas. Estas normativas establecen controles en todas las actividades involucradas en la producción de los dispositivos, como por ejemplo inspecciones que se deben realizar a la materia prima utilizada, condiciones de operación de los cuartos de producción, manejo de documentación, condiciones de ensamble, esterilización de los dispositivos terminados e incluso inspecciones en los empaques usados para transportar los productos terminados. Es importante destacar la diferencia entre normativas y estándares. Mientras que el cumplimiento de normativas es de carácter obligatorio, los estándares no son obligatorios, sin embargo, dadas las características del mercado, las mismas se convierten en requisitos para el consumo de los clientes, por lo tanto, se hace necesario que una empresa

cuenta con certificaciones de estándares para poder competir.

Uno de los estándares más importantes para la producción de dispositivos médicos es la ISO 13485:2016 llamada “*Medical devices – Quality management systems – Requirements for Regulatory purposes*”. El estándar especifica los requerimientos que un sistema de gestión de calidad de una organización debe cumplir para proveer dispositivos médicos y servicios relacionados que cumplan de manera consistente las necesidades del consumidor y los requerimientos del estándar establecidos. Los requerimientos establecidos en esta ISO aplican a las empresas sin importar su tamaño ni el tipo de dispositivos que fabriquen o los servicios relacionados a dispositivos médicos que provean. Está basada en la ISO 9001:2008 y la intención de la misma es que exista una alineación de los requisitos de los sistemas de gestión de calidad de organizaciones involucradas en el desarrollo de dispositivos médicos alrededor del mundo. Establece los requisitos generales del sistema de calidad, los requisitos de documentación, las responsabilidades de la administración, el manejo de los recursos que incluye los recursos humanos, infraestructuras, ambiente de trabajo y demás, el desarrollo de productos y análisis y mejoras, así como el manejo de productos no conformes (International Organization for Standardization ISO, 2016).

Otro estándar importante para la producción de catéteres en específico corresponde a la ISO 10555 Catéteres intravasculares: catéteres estériles y de un solo uso, este estándar consta de 6 partes cada una enfocada en diferentes aspectos relacionados a este tipo de catéteres. En la primera parte, el estándar establece los requerimientos generales de biocompatibilidad, resistencia a corrosión, fuerza de tensión máxima, fugas máximas permitidas, el diámetro máximo del catéter así como su longitud máxima e instrucciones acerca del contenido del empaque del dispositivo como contenido de la etiqueta, instrucciones de uso entre otros. La parte cuatro se enfoca en los catéteres de dilatación con balón, se establece el tamaño de los balones así como sus requerimientos físicos, la presión de explosión nominal, fugas del balón, tiempo de desinflado, guía de selección de materiales entre otros. La segunda parte se enfoca en los catéteres angiográficos, la tercera parte en catéteres centro venosos, la parte cinco de catéteres periféricos y la parte seis de puertos

subcutáneos (International Organization for Standardization ISO, 2013).

Un ente regulador de dispositivos médicos corresponde a la FDA (*Food & Drug Administration*), esta organización opera en Estados Unidos y establece las regulaciones que los dispositivos médicos deben cumplir para poder ser comercializados y distribuidos en el país. La FDA se divide en varias unidades, la encargada del área de los dispositivos médicos se denomina *Center for Devices and Radiological Health* (CDRH), esta unidad se encarga de regular empresas que manufacturen, empaquen, etiqueten y que importen dispositivos médicos que se vendan en Estados Unidos (Food & Drug Administration, 2020b).

La institución clasifica los dispositivos médicos en Clase I, Clase II y Clase III de manera que los controles regulatorios aumentan de la clase I a la clase III. Estas clases determinan el tipo de aplicación que se debe presentar a la FDA para la aprobación del producto y la misma va a depender del uso previsto del dispositivo y las indicaciones del uso. Además, esta clasificación se basa también en el riesgo que el dispositivo médico presente para el paciente o el usuario, de manera que la clase I son los que tienen el riesgo más bajo, mientras que la clase III son los que tienen un mayor riesgo asociado (Food & Drug Administration, 2020a).

Los dispositivos clase III necesitan una aprobación conocida como PMA o *pre-market approval* en la que los agentes de la institución determinan si el dispositivo es seguro y eficiente de acuerdo a los estudios presentados por los solicitantes, los dispositivos clase I no necesitan este tipo de aprobación ni notificaciones previas a la FDA para su comercialización y los dispositivos clase II requieren un *Premarket Notification* 510(k) que indica que el dispositivo es casi equivalente a otro dispositivo que ya ha pasado por el proceso de 510(k) (Corella, 2017).

En Europa, se encuentra la directiva de dispositivos médicos, MDD por sus siglas en inglés. Si se obtiene la aprobación de esta entidad los dispositivos pueden ser distribuidos por toda la unión europea. Para conseguir la aprobación, las empresas deben ser conformes con todos los requisitos establecidos, una vez cumplido esto los productores de los dispositivos deben identificar los productos con la marca CE y la misma debe ser renovada cada 3 años (Corella, 2017).

Recientemente, esta normativa europea sufrió cambios. En mayo del 2017 entró en vigencia y cambió al nuevo Reglamento Europeo sobre dispositivos médicos, MDR por sus singlas en inglés, para aplicar estos cambios las empresas tuvieron tiempo hasta mayo del 2021 e incluso algunos en noviembre del 2021. Este nuevo reglamento incluye una nueva manera de clasificar los dispositivos médicos, de forma que los mismos se reclasifican de acuerdo al riesgo, duración de contacto y qué tanto invaden el cuerpo. De acuerdo al reglamento, los dispositivos se clasifican en Clase I, IIa, IIb y III. En total, el reglamento tiene 22 reglas que se deben seguir para determinar la clasificación de los dispositivos. El reglamento también establece que sin importar la clasificación todos los dispositivos deben tener una evaluación clínica y los dispositivos implantables y de clase III son los que debe poseer una evidencia clínica más extensa y rigurosa. Otra de las determinaciones más destacables del reglamento es que el mismo permite a organismos autorizados realizar auditorías sin anunciar a los fabricantes, además de verificaciones y pruebas a productos (Directiva de Dispositivos Médicos MDD, 2017).

Uno de los entes encargados de comprobar la conformidad de los productos respecto a los requerimientos del MDR es Dekra, esta empresa está reconocida como una organización auditora por el MDSAP (*Medical Device Single Audit Program*), que corresponde a un programa que permite una única auditoría regulatoria del sistema de calidad, de una empresa de dispositivos médicos, que satisface los requisitos de múltiples entidades regulatorias. Además de la MDR, incluye la FDA, *Australian Therapeutic Good Administration (TGA)*, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), *Health Canadá* y MHLW/PDMA de Japón (SGS, 2020). La empresa en la cual se desarrolló el proyecto es auditada por Dekra.

En el caso de Asia, específicamente China el ente regulador encargado de los dispositivos médicos y los productos farmacéuticos es *China National Medical Products Administration* también conocida como NMPA. Este ente es el encargado de crear, supervisar e implementar políticas y estándares para los dispositivos médicos, también monitorea el registro de estos productos y realiza inspecciones. Al igual que la FDA, la NMPA clasifica los dispositivos médicos en tres categorías. La clase I

que contiene a los dispositivos médicos que con monitoreo rutinario se garantiza su correcto funcionamiento y efectividad, la clase II contiene dispositivos que necesitan controles más avanzados que solo monitoreo de rutina para asegurar su efectividad, y los dispositivos clase III que engloban todos aquellos que sean implantados en el cuerpo del paciente, representen una amenaza para la salud del paciente o que proveen soporte vital. Para poder ser comercializados en China, todos los dispositivos médicos deben ser registrados en la NMPA, y los dispositivos producidos fuera de ese país deben seguir un proceso de registro específico en el que la empresa fabricante debe suministrar muestras de producto para que las mismas sean procesadas por el ente, adicionalmente, todas las etiquetas y empaques de los productos deben ser traducidas a Chino. Otro punto importante es que la NMPS usa un sistema de identificación única de producto que permite una mayor trazabilidad y monitoreo de los dispositivos médicos. Esta identificación almacena fechas de producción, modelos, códigos, fechas de vencimiento entre otros (ChinaMed Device, 2019).

1.5 Documentación en la Industria de Dispositivos Médicos

Parte de las normativas explicadas anteriormente indican que para demostrar que todo el proceso de diseño, manufactura y distribución cumple con lo establecido por las normas todo debe estar documentado. Los entes reguladores certifican si un producto es adecuado o no para ser comercializado de acuerdo a la documentación generada por los respectivos fabricantes durante toda la etapa de producción del dispositivo médico, incluyendo la evaluación de los nuevos productos. Generalmente es en la etapa de diseño y desarrollo que se genera la mayor cantidad de documentación y la que suele considerarse la más importante. Por esto, es importante que las empresas de manufactura de dispositivos médicos posean un sistema documental que sea adecuado y efectivo, y que permita asegurar que el producto no solo sea reproducible si no también que haya trazabilidad en el proceso. Esta documentación también debe funcionar como herramienta de entrenamiento para el personal involucrado en el desarrollo del producto (Chaveco, 2014).

Las distintas normativas establecen que los fabricantes deben establecer proced-

imientos que sean adecuados para garantizar que las especificaciones establecidas del producto se conviertan en especificaciones de producción, la documentación a elaborar debe incluir: especificaciones técnicas de componentes, softwares, diseños de planos, diagramas de piezas, etiquetas, programas de ensayo, manuales de producción, instrucciones y procedimientos para todas las fases, desde las inspecciones de la materia prima, al ensamble de los productos, empaçado y transporte de los mismos (Chaveco, 2014).

Generalmente, al elaborar este tipo de documentos técnicos se siguen 5 principios (Chaveco, 2014):

- Los documentos se generan en la etapa de investigación o desarrollo y son firmados por las funciones correspondientes.
- La elaboración de los documentos, así como los cambios que estos sufran son responsabilidad de las áreas correspondientes.
- La verificación y aceptación de documentos debe ser realizada de conformidad con lo establecido en las normas aplicables.
- Los documentos deben ser codificados de manera uniforme y única siguiendo la metodología establecida por el área de calidad correspondiente.
- La documentación generada es la base para realizar la transferencia del diseño hacia el área productiva.

La documentación que se debe generar también incluye la validación de equipos y procesos, esto para tener trazabilidad de las actividades realizadas.

1.6 Validaciones de Equipos

Una de las partes de los sistemas de calidad de estas empresas es la validación de equipos y procesos para garantizar que los mismos cumplan con los estándares requeridos por los entes reguladores. Se debe garantizar que los equipos cumplan de manera satisfactoria con la función para la cual fueron adquiridos, para esto se

recurre al proceso de validación, en el caso de los equipos la validación se divide en tres distintas fases. Primeramente, se debe realizar la calificación inicial del equipo, así como la disposición de los servicios necesarios, esto se conoce como la calificación de instalación y se debe tener en cuenta lo siguiente: condiciones de instalación, características del equipo, calibración y mantenimiento preventivo, características de seguridad, documentación, gráficos y manuales documentación de software y repuestos (Acevedo *et al.*, 2015).

Luego se lleva a cabo la calificación operacional, en la cual se demuestra que el equipo puede generar resultados aceptables. Para esto, se establecen parámetros bajo las condiciones de operación de fabricación que ponen a prueba el equipo, estas incluyen, pero no se limitan a parámetros del software, límites de control de proceso como temperatura, presión o condiciones de configuración, procedimientos de operación, requerimientos de manejo de material, modos de falla potencial, entrenamiento y la estabilidad y capacidad del proceso a corto plazo (Acevedo *et al.*, 2015).

Por último, se debe establecer la estabilidad del proceso a largo plazo, esto se conoce como calificación de desempeño y el objetivo principal de esta fase es demostrar que el equipo es capaz de producir de manera constante y consistente un producto aceptable bajo condiciones normales de operación (entiéndase producto en este caso como resultado de la función del equipo, por ejemplo: medición de temperatura). Entre las principales consideraciones a tomar en cuenta en este punto se encuentran: los parámetros y procedimientos establecidos, aceptabilidad del producto, aseguramiento de la capacidad del proceso del equipo y repetibilidad y estabilidad del mismo.

En el caso de la empresa en la cual se desarrolló el proyecto, los equipos se dividen en cuatro clases de acuerdo al riesgo que presentan los mismos para el cliente debido a su influencia en el producto terminado. Los controles y requisitos de validación aumentan conforme aumenta este riesgo y además según la complejidad de funcionalidad de un equipo, pues no es lo mismo validar un termómetro a validar un equipo de medición visual como un microscopio de alta capacidad o equipos que

funcionan mediante softwares. Para validar equipos de la clase más alta es necesario recurrir a una gran cantidad de herramientas y procesos, se necesita calibración, protocolo de validación, reporte de validación, en algunos casos calificación de software y demás. Mientras que en equipos de una clase menor solo necesitan calificaciones operacionales y calibraciones o en ocasiones incluso solo calibraciones.

1.7 Calibraciones

La calibración de un equipo consiste en una serie de operaciones que fijan, en condiciones determinadas la relación existentes entre los valores que indica un instrumento o sistema de medida y los valores conocidos determinados por medio del uso de patrones. La calibración de un equipo permite cuantificar el error en la medida del instrumento al compararlos con la medida de un patrón de referencia, posteriormente se verifica que el error se encuentre dentro del rango permitido de acuerdo al instrumento a usar (Vargas, 2006).

No calibrar equipos puede tener efectos graves en el funcionamiento del equipo y el proceso en el que se utiliza. La calibración permite tener repetibilidad en el proceso al mantener la variabilidad del mismo, permite además contar con reproducibilidad en situaciones de movimiento del equipo, cuando sea necesario moverlo a lugares con condiciones diferentes del entorno, como personal, patrones o condiciones ambientales. (Vargas, 2006)

Aunado a esto, la calibración de los equipos ofrece trazabilidad y cumplimiento con los sistemas de calidad. La norma ISO 9000 exige el control de instrumentos de medición mediante la calibración (Vargas, 2006).

Algunos conceptos claves para entender la calibración son los siguientes (Chiva, 2014):

- **Valor:** Corresponde a la expresión cuantitativa de una magnitud en particular.
- **Campo de medida:** Se refiere al conjunto de valores de la variable medida que está comprendido entre los límites superiores e inferiores de capacidad

medida.

- **Error:** Corresponde a la diferencia algebraica existente entre el valor que da el instrumento y el valor real de la variable medida.
- **Exactitud:** Corresponde a la capacidad del instrumento de dar lecturas próximas al verdadero valor de la magnitud medida.
- **Precisión:** Corresponde al intervalo donde es aceptable que se sitúe la magnitud de la medida, sirve para establecer los límites de los errores cuando el equipo se usa en condiciones normales.
- **Patrón:** Se refiere al material o equipo de medida de referencia, que está sujeto a definir o reproducir los valores de una magnitud para servir de referencia.
- **Incertidumbre:** Es un parámetro que se asocia al resultado de la medida, este parámetro puede caracterizar la dispersión de los valores que pueden ser atribuidos a la magnitud sometida a la medida. En la determinación de la incertidumbre intervienen factores como la distribución estadística de los resultados, las características de los equipos entre otros.

Para calibrar un equipo, generalmente se definen puntos en el intervalo de uso o funcionamiento del equipo, así como el error máximo permitido conocido como tolerancia. De manera que en cada punto se compara el valor de la medición del equipo con el valor dado por el patrón correspondiente, si la diferencia entre las medidas está dentro de los límites establecidos en todos los puntos, se dice que el equipo está dentro de tolerancia. Existen equipos que permiten ser ajustados cuando se encuentran fuera de tolerancia de manera que los valores obtenidos sean más exactos respecto al patrón.

1.8 *Leak Tester*

El equipo llamado *Leak Tester*, que es uno de los equipos que se pretende validar, es un equipo que permite medir fugas en ensamblajes y componentes. Existen diversos

métodos para medir las fugas, uno de los más desarrollados es en el cual se mide la fuga midiendo la diferencia de presión entre una referencia y el componente a testear utilizando un sensor. Este tipo de medición tiene más ventajas que solamente medir la presión en el componente a testear, ya que se reduce el tiempo de detección de fuga, se reduce la inestabilidad térmica y el efecto del ambiente se ve contrarrestado. Sin embargo, al utilizar el método de diferencia de presión es importante tener en cuenta que entre más alta la presión que se utilice en el testeo, se necesita más tiempo para recuperar la temperatura inicial, lo mismo sucede mientras más grande sea el volumen de la cámara en donde se aplica la presión. Esto es importante ya que la estabilidad de la temperatura que rodea el sistema y la estabilidad de la temperatura dentro del mismo influye en el resultado obtenido. Estos equipos funcionan de forma que cuando la cámara de referencia y el componente se cargan al mismo tiempo, ocurre un desbalance en la temperatura debido a una diferencia pequeña entre los coeficientes de transferencia de calor lo que se traduce en una diferencia de presión que es bastante similar a la fuga real del componente (Harus *et al.*, 2005).

Una vez los equipos se han validado estos pueden ser utilizados en el proceso de la empresa, ya sea para producción de los dispositivos, ensambles o inspecciones de materia prima.

1.9 Tipos de inspecciones en materiales

Dentro del sistema de calidad de las empresas y según lo requerido por las regulaciones, la materia prima debe ser inspeccionada de acuerdo al riesgo que presenta para el paciente una vez terminado el producto. Normalmente se establecen escalas de índices de riesgo y según características como el grado de contacto con el paciente o la influencia de la parte en el dispositivo los materiales se clasifican en esta escala y la misma dictamina el tipo de inspección que se le deba realizar a la materia prima de forma que mientras más alto sea el riesgo asociado, se deben establecer más inspecciones que aseguren que el material cumpla con su función y las especificaciones deseadas.

Se pueden realizar inspecciones visuales, dimensionales, mecánicas, de resistencia térmica, eléctricas y el grado con el que éstas se realicen también dependerá del riesgo asociado al material, por ejemplo, en el caso de las inspecciones visuales las mismas se pueden ejecutar, según sea el caso, a simple vista o utilizando equipos visuales de alta capacidad de zoom que permitan detectar defectos más pequeños. También, existen inspecciones documentales, las cuales se realizan a materiales que tienen un riesgo muy bajo debido a que no tienen un efecto directo en el funcionamiento del dispositivo final o son materiales que se utilizan como herramientas y no forman parte del dispositivo en sí.

En algunos casos es necesario realizar pequeños ensambles para poder realizar ciertas inspecciones, como verificaciones de uniones en las que se comprueba que un material calce con otro, para esto se utilizan “*mating parts*” que son partes estándar aceptadas que se unen a la parte a inspeccionar, por ejemplo, un tornillo y una tuerca. O según el tipo de parte también se usan adhesivos para hacer los ensambles.

1.10 Adhesivos en Dispositivos médicos

En ocasiones para unir componentes de los dispositivos médicos es necesario utilizar adhesivos. Sin embargo, no se puede utilizar cualquier tipo de adhesivo, generalmente se utilizan adhesivos fuertes que requieren distintos tipos de curado, como curado ultravioleta o por temperatura. Además, estos adhesivos también se encuentran sujetos a las normativas de calidad, por lo tanto, solo se pueden utilizar adhesivos aprobados para su uso en dispositivos médicos, también conocidos como adhesivos de grado médico que cumplen con los estándares de biocompatibilidad establecidos en la ISO 10993.

Aunque los adhesivos usados sean de grado médico y estén certificados, en ocasiones fallan por distintas razones, como por ejemplo no se está usando el adhesivo más adecuado, incorrecta aplicación u otras. Uno de los tipos de falla corresponde a posibles fugas, principalmente en dispositivos en los cuales viaja algún tipo de líquido o es necesario mantener el vacío. La ubicación de las fallas adhesivas a menudo se da en una capa muy delgada de la interfaz, ya que puede que la interfaz

haya sufrido algún tipo de contaminación durante el proceso de preparación de la superficie de adherencia o después (Muñoz y Ramirez, 2018).

Es de especial interés para este proyecto evaluar dos adhesivos certificados por la ISO 10993 y su posible efecto en una medida de fuga, dichos adhesivos son de curado ultravioleta. El adhesivo A es para plásticos sensibles a tensión, a base de acrílico y que además es adecuado para su uso en metales mientras que el adhesivo B facilita el curado de áreas expuestas lo que minimiza la floración, además posee un fotoiniciador (Henkel, 2022).

Es importante identificar la diferencia entre el secado de un adhesivo y el curado, en el proceso de secado lo que sucede es que se pierden los componentes líquidos de la capa de adhesivo, lo que resulta en una capa sólida, en el proceso de secado el adhesivo no cambia su composición química y permanece soluble en el solvente que inicialmente contenía, mientras que en el proceso de curado ocurre una reacción química de polimerización en la que el adhesivo cambia su forma líquida a sólida, este proceso es irreversible (Fuller, 2021).

En el curado ultravioleta, bajo la irradiación de la luz UV la polimerización ocurre rápidamente ya que las sustancias reactivas del adhesivo son excitadas por la luz, generalmente el tiempo de curado por ultravioleta es bastante corto, lo que genera una serie de ventajas, como conveniencia para su uso operacional, aumentos de la eficiencia de producción y efectividad-eficiencia energética, adicional a esto, los adhesivos que utilizan este tipo de curado generalmente no contaminan de manera significativa (Dong *et al.*, 2021).

Como lo es el caso del adhesivo B, algunos adhesivos poseen un fotoiniciador, este componente se excita primero por la luz ultravioleta generando especies de radicales libres, las cuales gracias a sus electrones desapareados reaccionan rápidamente con los monómeros para iniciar la cadena polimérica (Dong *et al.*, 2021).

Dependiendo del adhesivo, la cantidad necesaria de tiempo para lograr un curado completo puede diferir, ya que de acuerdo a los componentes del mismo, si no se da el tiempo requerido por el adhesivo para completar la reacción de polimerización la calidad de la unión producida por el adhesivo se ve comprometida, lo que puede

producir fallos como los descritos anteriormente.

Para efectos de este proyecto, las muestras a estudiar fueron ensambladas de cierta manera para lo cual fue necesario utilizar alguno de los dos adhesivos teniendo en cuenta factores como el tiempo de curado y la forma de aplicación, de manera que se estudiaron las fugas que se produjeron en el ensamble buscando el resultado en el que sean mínimas, para esto fue necesario realizar un diseño de experimentos.

1.11 Diseño de Experimentos (DOE)

El diseño de experimentos consiste en realizar una prueba o una serie de pruebas que tienen como objetivo caracterizar las variables o factores que tienen una mayor influencia en un ensayo de interés, evaluado mediante una o varias variables de respuesta, de forma que si se producen variaciones en los factores controlados sea posible observar o cuantificar el cambio que estas generan en la variable de respuesta. Además, los diseños de experimentos buscan que el efecto de variables no controlables se minimice para estabilizar las respuestas permitiendo que se identifiquen los factores que contribuyen a las mayores causas de variabilidad (Melo *et al.*, 2020).

El diseño de experimentos se utiliza ampliamente. Generalmente se utiliza en los siguientes casos (Melo *et al.*, 2020):

- Caracterización de un proceso: En este caso, generalmente lo que se busca es determinar los rangos de los factores de mayor influencia en la variable de respuesta de manera que a su vez se reduzca el efecto de las variables no controlables.
- Optimización de un proceso ya caracterizado: En este caso, se encuentran los niveles de los factores, incluyendo las interacciones de los mismos, que generan una respuesta óptima a un proceso que ya ha sido caracterizado.

CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA

En esta práctica dirigida el objetivo general consistió en establecer condiciones de operación previas a la implementación de una inspección de calidad de un cable usado en la producción de un catéter de crioablación cardiaca mediante actividades de validación, ejecución y análisis de experimentos y documentación en una empresa de dispositivos médicos.

Para llevar esto a cabo se tienen 3 ejes de actividades ejecutadas las cuales forman los objetivos específicos, según se muestra a continuación:

1. Validar los equipos correspondientes a *leak tester*, lámpara UV y fixture de seguridad de la lámpara UV según los estándares establecidos en la empresa para que los mismos puedan ser utilizados en la inspección de los cables usados en la producción de catéteres.
2. Determinar las condiciones de aplicación de adhesivo en el ensamble de las muestras a inspeccionar, mediante el análisis del efecto de distintos factores que podrían influir en la adhesión de las mismas.
3. Documentar, de acuerdo a las normas establecidas en la empresa, el procedimiento para la inspección de los cables utilizados en la manufactura del catéter de crioablación.

Para el desarrollo de todas las actividades se hizo uso de distintas herramientas de investigación como bases de datos, revistas, artículos y demás con el fin de obtener las bases teóricas necesarias para la ejecución de la práctica y el cumplimiento de los objetivos establecidos.

Así mismo, se realizaron todos los entrenamientos requeridos por el sistema de calidad de la empresa para la ejecución de las actividades. Estos entrenamientos consistieron en lecturas de procedimientos importantes de la empresa relacionados con la práctica, así como cursos impartidos dentro de la misma empresa. Estos entrenamientos permitieron que el desarrollo de los objetivos de la práctica se en-

contraran alineados con el sistema de calidad de la empresa y la estandarización del desarrollo de actividades.

Para desarrollar cada uno de los objetivos se llevó a cabo la siguiente metodología:

2.1 Validación de equipos

Inicialmente, de acuerdo a los procedimientos y regulaciones que rigen a la empresa, se determinó la clasificación correcta de los equipos para llevar a cabo el correcto proceso de validación. Dada la función de los equipos y su impacto en el proceso, se determinó que el *leak tester* es un equipo que requiere calibración y validación, mientras que el fixture de seguridad de la lámpara y la lámpara UV son equipos que requieren una validación menos extensiva, y la lámpara UV adicionalmente requiere una calibración en la función del cronómetro que posee. Posteriormente, se trabajó en conjunto con el equipo de seguridad de la empresa para determinar los riesgos asociados al uso de los equipos, de forma que se establecieron e implementaron medidas de mitigación a los mismos hasta que se aprobó por el equipo de seguridad el uso de los equipos. Seguidamente, se determinó siguiendo los procedimientos de la empresa, si los equipos requieren o no de actividades de mantenimiento preventivo de manera periódica para su correcto funcionamiento y aunado a esto se crearon y documentaron las tareas de mantenimiento según las funciones del equipo y sus requerimientos para el funcionamiento.

Posteriormente, dada su funcionalidad, se calibró la lámpara UV y el *leak tester*. Para la calibración de la lámpara UV se calibró la función de cronómetro que la misma trae instalada. Para esto se determinaron una serie de puntos de acuerdo al intervalo de tiempo en el que será usado el equipo y los mismos se probaron con un cronómetro patrón de modo que ambos se llevaron al mismo tiempo y se verificó que el cronómetro instalado en la lámpara terminara de correr el punto de tiempo con la tolerancia establecida de acuerdo al cronómetro patrón.

En el caso de la calibración del *leak tester*, según el uso previsto del equipo se determinaron 10 puntos de presión, vacío, para estos 5 en ascenso y 5 en descenso,

para probar la capacidad del equipo de regular la presión según se requiera, y 10 puntos de flujo de aire todos en ascenso, los cuales fueron medidos utilizando como patrón un sensor de presión y un flujómetro que ya se encuentran calibrados y poseen una tolerancia más pequeña que el equipo. Para la medición de presión se taró el equipo y el patrón y luego se llevó el equipo al punto número 1 y se comparó el valor de la pantalla del equipo con el resultado del patrón de forma que se comprobó que el valor estuviera en la tolerancia establecida, lo mismo se realizó para la calibración de vacío. Para la calibración del flujo, igualmente se taró el equipo y el patrón. Por medio de una llave de paso, se llevó al primer punto de flujo el patrón, y se verificó esta medida con la indicada por el *leak tester*, para comprobar que estuviera dentro de la tolerancia de igual manera se ajustó el equipo al patrón. Esto se repitió en los 10 diferentes puntos para las funciones a calibrar. Una vez calibrados los equipos se realizaron los cálculos de incertidumbre en cada calibración para los mismos según se observa en el Apéndice B, tomando en cuenta los equipos utilizados como patrones y demás variables involucradas.

En el caso del protocolo de validación para los tres equipos, se creó realizando un estudio de los equipos, de forma que se determinaron cuales son las funciones críticas que el equipo debe cumplir para funcionar de manera adecuada, esto se hizo estableciendo parámetros con las condiciones de operación con las que se usará el equipo para poner a prueba el mismo, como condiciones de configuración, presión, modos de fallo, estabilidad y demás, así como características de seguridad. Para esto se tomó en cuenta el uso previsto del equipo y las distintas variables que componen su funcionamiento, por ejemplo, parte de los parámetros o características que se verificaron son el consumo eléctrico del equipo, la habilidad de encender o apagar, dimensiones críticas, habilidad de detención de emergencia, regulación de aire, revisión de conectores, funcionamiento de alarmas, capacidad de generar y reproducir recetas y configuraciones, funcionamiento del software/firmware entre otras. Los protocolos de validación creados se documentaron de acuerdo a los procedimientos de la empresa, estos además fueron revisados y aprobados por ingenieros de validación y equipos, entrenados especialmente para verificar que este tipo de protocolos contengan todas las especificaciones y pruebas necesarias para garantizar la

funcionalidad del equipo para el proceso en el cual serán utilizados.

Una vez liberados los protocolos, se corrieron los mismos. Para correr los protocolos de validación se utilizaron diversas herramientas que ya se encontraban calibradas o validadas, como por ejemplo multímetros para medir el consumo de electricidad o el voltaje, cronómetros y sensores de presión, micrómetros, reglas, entre otros. Finalmente se generaron los reportes de validación donde se indican los resultados obtenidos durante la validación de los equipos, estos reportes se registraron en el sistema de documentación de la empresa para asegurar la trazabilidad de la validación.

2.2 Análisis del efecto de factores en la adhesión del ensamble de las muestras

Para la ejecución de actividades del segundo objetivo, primeramente se desarrolló un diseño estadístico de experimentos factorial completo 2^3 con los siguientes factores: adhesivo utilizado, tiempo de curado y presencia de capa de recubrimiento. Siendo los niveles como se muestran a continuación:

- Adhesivo utilizado: Nivel alto: A, Nivel bajo: B.
- Capa de recubrimiento: Nivel alto: presente, Nivel bajo: ausente.
- Tiempo de curado: Nivel alto: 10 s, Nivel bajo: 5s.

Para llevar a cabo el experimento fue necesario utilizar los equipos *leak tester*, la lámpara UV y el fixture de seguridad de la lámpara UV que se validaron según el objetivo específico 1. La variable de respuesta corresponde al valor de *leak* de presión que arroje el equipo *leak tester* cuando se probó las muestras con el mismo.

La prueba se realizó de forma que se cortaron muestras del mismo largo del cable a inspeccionar, estas se unieron a una parte llamada conector que es la parte que se conecta al catéter por la cual ingresa el líquido criogénico. Para adherir las partes se utilizaron los distintos adhesivos, con o sin la capa de recubrimiento exterior, y

con los distintos tiempos de curado ultravioleta. Para esta última parte del curado es necesario utilizar el fixture de seguridad de la lámpara y la lámpara UV validados en el objetivo específico 1.

Finalmente se realizó la medición de la variable de respuesta correspondiente a la fuga de presión en las muestras, que se mide con el equipo leak tester validado y calibrado para determinar los efectos de los factores y ejecutar el análisis estadístico correspondiente.

El experimento, como ya se mencionó corresponde a un diseño factorial completo 2^3 , por lo que se hicieron 8 corridas aleatorias, además, el experimento se realizó con una réplica adicional por duplicado para un total de 16 corridas.

Los resultados obtenidos de la medición de fuga se procesaron con la herramienta minitab de manera que se obtuvo más información de los efectos de los distintos factores en la variable de respuesta, estos datos se analizaron de manera que se determinó la combinación de factores que produce una menor fuga en la muestra. De acuerdo al análisis de los resultados obtenidos, se realizó una repetición a la corrida que dio los mejores resultados para validar las condiciones determinadas.

2.3 Creación de Procedimiento de Inspección

Para la documentación del procedimiento de inspección, tomando en cuenta los procedimientos de la empresa y los entrenamientos recibidos, se determinó el tipo de documento a generar, esta decisión determina las secciones, la información y referencias que debe contener el documento y la plantilla que se debe utilizar, de acuerdo al tipo de documento se siguieron los diferentes procedimientos correspondientes para su creación.

Una vez determinado el tipo de documento, se realizó una recopilación de información necesaria para completarlo, en este caso, herramientas a utilizar en el proceso, así como materia prima, equipos, suministros y demás con su respectiva identificación para mantener la trazabilidad, adicionalmente se identificaron documentos aplicables útiles para el desarrollo de la inspección para referenciarlos en el nuevo

procedimiento.

Se recibieron asesoramientos de parte del departamento de seguridad para establecer posibles riesgos asociados a la ejecución de la inspección, así como medidas para mitigar los mismos, incluyendo aclaraciones en el procedimiento o instrucciones específicas para el manejo de materiales peligrosos.

Por otra parte, en conjunto con el supervisor del laboratorio de inspección y el personal del mismo se revisó el borrador del documento en diferentes etapas para asegurar que este tuviera instrucciones claras y concisas, sin ambigüedades y con una correcta redacción, con el equipo de trabajo también se revisó la claridad de las imágenes de manera que estas permitan la correcta visualización de las tareas a realizar y que todas las referencias utilizadas fueran correctas y aplicables para las operaciones que se realizan en la localidad de la empresa.

Con cada revisión el borrador se corrigió y mejoró hasta tener un borrador final. Es importante destacar que el procedimiento se redactó en inglés y una vez obtenido el borrador final, este debió traducirse al español, ya que por requerimientos de la empresa este documento debe existir en ambos idiomas.

Una vez se finalizó con la creación del procedimiento el mismo se sometió al proceso de liberación de la empresa, el cual consistió en una notificación de cambio la cual debe ser aprobada por distintos aprobadores de calidad, operaciones, entre otros. Una vez aprobado el cambio se liberó para su uso el procedimiento de inspección del cable.

CAPÍTULO 3: VALIDACIONES DE EQUIPOS

La norma ISO-9001 en la sección 7.1.5.2 indica que cuando la trazabilidad de mediciones es considerada crítica por la organización para garantizar la validez de los resultados el equipo de medición debe ser calibrado, verificado o ambas de ser necesario, en los intervalos que se pretende utilizar antes de su utilización. Para esto se deben utilizar patrones trazables a patrones de medición ya sea nacional o internacional. Adicionalmente, los equipos deben ser identificados para determinar su estado, protegerse contra daños, ajustes, deterioro u otras situaciones que puedan afectar el estado de validación o calibración (International Organization for Standardization ISO, 2015).

La empresa en la cual se realizó la práctica cuenta con la certificación ISO-9001 por lo que los equipos con funciones críticas para el proceso de inspección del material deben cumplir estos requerimientos.

Los equipos se clasifican de acuerdo al uso previsto para los mismos y cómo su funcionalidad podría afectar los resultados asociados a uso. Algunos equipos solamente son calibrados dado que su uso previsto es completamente comprobado por la calibración, otros requieren validación o verificación de funcionamientos pero no calibración dado que no producen medidas específicas o las mismas no son críticas para el proceso, solamente su funcionalidad. Los equipos más complejos o aquellos que cuya función o medición pueden afectar el resultado de un proceso o producto deben ser tanto calibrados como validados.

Por otra parte, para ser protegidos de daños, deterioro u otros, los equipos que lo requieren son asociados a un procedimiento de mantenimiento preventivo recurrente dependiendo de las necesidades del equipo, como por ejemplo lubricación constante, manejo de desechos etc. Es importante destacar que estas tareas son preventivas y no incluyen reemplazo de componentes funcionales consumibles, como por ejemplo baterías.

Aunado a esto, los equipos deben ser sometidos a una evaluación de salud-seguridad-ambiente para comprobar que su uso no presenta riesgos para los usuarios

y que se encuentran protegidos ante cualquier eventualidad, así como para asegurar un correcto manejo de desechos para evitar daños al ambiente, si aplica.

Teniendo esto en cuenta, se validó cada uno de los equipos de acuerdo a su uso previsto según se detalla a continuación.

3.1 *Fixture* de la lámpara UV

El *fixture* de la lámpara UV corresponde a un artefacto diseñado exclusivamente para ser utilizado como guarda de seguridad al usar la lámpara ultravioleta. Este artefacto está hecho de un material específico que no permite la salida de los rayos ultravioleta, manteniendo seguro al usuario de posibles afectaciones relacionadas a la exposición de estos rayos, principalmente de afectaciones visuales.

Como parte de la calificación del equipo, se debe tener en cuenta que este *fixture* fue diseñado exclusivamente para su uso en el proceso de inspección de las partes de interés. El *fixture* tiene forma de caja, y esta compuesto de una base en la cual se coloca el ensamble a curar, esta base tiene ciertas características que permiten mantener inmóvil el ensamble en la misma durante el proceso de curación. La otra parte del *fixture* consiste en una barrera en forma de cuadrado, que en todas sus caras está compuesto de un acrílico traslucido que permite ver a través de él, pero al mismo tiempo no permite la salida de los rayos UV. Esta caja además posee un sostén donde se coloca el foco de la lámpara, que además posee movilidad, lo que permite mover el foco a lo largo del ensamble sin necesidad de sacarlo del *fixture*.

Dado que el *fixture* en cuestión corresponde a una herramienta usada para mantener la seguridad del usuario, posee ciertos requerimientos funcionales que necesitan validación, ya que estos requerimientos pueden afectar el resultado del uso del *fixture*.

Este equipo no es automatizado y su uso directo esta gobernado solamente por las acciones del operador dada la manipulación del mismo, no se va a usar de manera directa en la manufactura de productos y no impacta de ninguna manera la calidad del proceso en el que va a ser usado, sin embargo, su funcionamiento es crítico para garantizar la seguridad de los usuarios, dada estas características el equipo se califica

como un equipo que requiere una validación de funcionamiento. Se determinó que el equipo no necesita calibración, dado que el mismo no produce mediciones de ningún tipo ni que sean críticas para el proceso.

Seguidamente, también durante la calificación, se determinó que el equipo no necesita ningún tipo de mantenimiento preventivo ya que el equipo no sufre de desgaste superficial, no produce desechos y no hay historial de dispositivos similares que necesiten mantenimiento. Sin embargo, el equipo se incluyó en el sistema de monitoreo de mantenimiento como equipo sin mantenimiento ya que los equipos deben ser incluidos en el sistema para mantener la trazabilidad y el registro de los mismos.

Se realizó la evaluación de salud-seguridad-ambiente en conjunto con el departamento de seguridad de la empresa según lo requerido. En la evaluación se documentó que el *fixture* no necesita electricidad, no tiene relación con sustancias tóxicas como solventes, ácidos, bases, entre otros. En cuanto a los peligros físicos relacionados al uso del equipo se determinó que no hay exposición a radiaciones UV durante las operaciones normales de uso, se verificó que el equipo estuviera etiquetado de manera correspondiente con la etiqueta de riesgo por radiación UV. Además, el equipo no posee riesgos ergonómicos para el usuario. Con respecto a los aspectos ambientales, el equipo no genera emisiones durante su operación, ni ningún tipo de residuo y tampoco consume ningún tipo de energía. Sin embargo, un punto que se detectó durante la evaluación fue que las esquinas de la caja tenían bordes punteados que podrían presentar un riesgo de corte para el usuario por lo que esto debió corregirse.

Para mitigar el riesgo por los bordes afilados del *fixture* la solución fue lijar los mismos para darles un acabado redondeado y más liso. Dado que el material utilizado para construir el equipo es considerablemente grueso, este desgaste no tuvo una afectación en él.

Luego se realizó una inspección final al equipo con el departamento de seguridad para obtener el visto bueno de la mitigación del riesgo y continuar con el proceso de validación.

Para la creación del protocolo de validación se determinaron las funciones críticas

a evaluar, se determinaron las siguientes de acuerdo al diseño y funcionalidad del equipo:

- El ajuste correcto entre la caja y la base del *fixture*.
- Que el equipo no tenga aberturas o agujeros en las paredes.
- Que la muestra se ajuste de manera adecuada en la parte del equipo diseñada para tal fin.
- Que la parte móvil superior donde se coloca el foco de la lámpara pueda moverse con facilidad y fijarse según lo requerido.
- Que en la parte móvil superior se pueda colocar el foco de la lámpara y que este quede seguro y que de la misma manera pueda ser removido sin mayor resistencia.

El protocolo de validación creado también contiene otras secciones para registrar el cumplimiento de las actividades previas: la evaluación de seguridad, la justificación de porqué no requiere calibración y mantenimiento y la correcta identificación del equipo.

El protocolo creado fue sometido a revisión y aprobado por ingenieros de validaciones y equipos que determinaron que este reta las funciones críticas para el proceso en el que se va a usar el equipo y que cumple los requerimientos de calidad.

Para correr el protocolo de validación no se requirieron herramientas de medición o patrones en específico, si no que como las funciones a verificar corresponden al ajuste de las diversas partes del *fixture* se utilizó una muestra de cable y conector ensamblada y el foco de la lámpara UV.

Al realizar las verificaciones visuales, funcionales y de documentación requeridas, no se encontró ningún problema con el equipo, pasando todas las pruebas, por lo que se concluye que el equipo es apto para ser utilizado en el proceso previsto. Los resultados de las pruebas fueron registradas en el reporte correspondiente y el mismo documentado en el sistema de la empresa asegurando la trazabilidad de

la validación, una vez documentado el reporte, el equipo fue identificado con una etiqueta que contiene la referencia al reporte de validación y distingue el estado validado del equipo.

3.2 Lámpara UV

La lámpara ultravioleta corresponde al equipo que se utiliza para el curado de adhesivo que forma la unión entre los componentes de la muestra a inspeccionar.

Esta lámpara consiste en un controlador que ajusta la intensidad de la luz ultravioleta y el tiempo de curado mediante una función de cronómetro que tiene instalada, al controlador se conecta el foco que produce la luz ultravioleta. Adicionalmente, el equipo cuenta con un pedal que permite encender el foco. Cuando la función del cronómetro se encuentra activada, al accionar el pedal, la luz se enciende por el tiempo configurado y una vez transcurrido este, la luz se apaga automáticamente. Si la función del cronómetro se encuentra desactivada, al accionar el pedal la luz permanece encendida hasta que el pedal vuelva a ser presionado.

Dado que el uso previsto para el equipo incluye el curado por un tiempo determinado, requiere una calibración para garantizar que el tiempo medido se encuentre dentro de la especificación requerida. Por otra parte, un mal funcionamiento del equipo podría impactar el proceso de inspección por lo que necesita una validación de funcionamiento.

El equipo no posee partes que requieran lubricación o sufran de desgaste o vibraciones y no produce desechos de ningún tipo, por lo que no requiere de mantenimiento preventivo. Adicionalmente, no hay registro en las bases de datos de equipos iguales a este que tengan un mantenimiento asociado y al consultar con el fabricante el mismo indicó que no hay tareas de mantenimiento preventivo que agreguen valor al funcionamiento del equipo.

La evaluación de salud-seguridad-ambiente del equipo llevada a cabo registró que el equipo necesita electricidad y produce radiación ultravioleta, por esto último el equipo debe poseer una guarda de seguridad para proteger el usuario, la cual

corresponde al *fixture* validado anteriormente por lo que el riesgo está mitigado y no requiere una acción extra. De la parte eléctrica se comprobó que el equipo estuviera conectado a tierra para prevenir choques eléctricos, que no tuviera partes energizadas expuestas y que el cableado estuviera aislado y protegido por lo que se determinó que, desde el punto de vista eléctrico no se deben tomar acciones adicionales para reducir algún riesgo.

En la evaluación se comprobó también que el equipo estuviera etiquetado con la alerta correspondiente a riesgo por radiación ultravioleta, y además se encontró que el equipo no presenta riesgos ergonómicos para el usuario. Y dado que no produce ningún tipo de desecho, no hay riesgos ambientales presentes. Al finalizar la evaluación en conjunto con el departamento de seguridad, se determinó que el equipo no posee riesgos para su uso que deban ser mitigados y se obtuvo la aprobación para continuar con el proceso de validación.

3.2.1 Calibración del cronómetro

Para realizar la calibración se determinó el intervalo a utilizar y la tolerancia de acuerdo a la necesidad del proceso en el que se va a utilizar el equipo, este rango corresponde al intervalo entre 0 y 43.82 segundos y la tolerancia de calibración se definió como ± 1.46 segundos. Seguidamente, siguiendo el procedimiento de calibraciones validado para este tipo de equipos, se definieron 5 puntos del intervalo para ser probados con el patrón. En este caso el patrón corresponde a un cronómetro previamente calibrado que posee una tolerancia menor a la tolerancia requerida por el proceso.

Los resultados de la calibración se encuentran en el Cuadro 3.1, se observa que el error obtenido, correspondiente a la diferencia entre la medida del patrón y el resultado de la medida del equipo de interés, no supera el valor de 1.46 segundos definido como la tolerancia del proceso, por lo cual se puede concluir que el equipo se encuentra dentro de tolerancia para el rango establecido. Adicionalmente, es de notar que conforme aumenta la cantidad de tiempo a medir, el error también aumenta, sugiriendo que en caso de tener un mayor rango eventualmente el equipo

podría encontrarse fuera de tolerancia. Esto se atribuye al hecho de que este equipo fue diseñado para procesos de curado relativamente cortos por lo cual su exactitud disminuye para periodos de tiempo más elevados.

Cuadro 3.1. Datos obtenidos encriptados de la calibración de la función de cronómetro de la lámpara UV.

Punto	Patrón (s)	Resultado obtenido (s)	Error (s)	Límite inferior (s)	Límite superior (s)
1	0	0	0.00	-1.46	1.46
2	10.96	11.01	-0.04	9.50	12.42
3	21.91	21.68	0.17	20.45	23.37
4	32.87	32.32	0.40	31.41	34.33
5	43.82	42.96	0.63	42.36	45.28

Los resultados anteriores comprueban la exactitud de la función del cronómetro pero no su precisión, por lo que para comprobarla se realizaron otras cinco medidas en el punto intermedio del rango de calibración, se obtuvieron los resultados detallados en el Cuadro 3.2. En este caso el error entre las medidas permanece relativamente constante, con una desviación estándar de 0.031 considerablemente baja, considerando esto se puede decir que el equipo posee una alta precisión.

Cuadro 3.2. Datos obtenidos encriptados de la evaluación de la precisión de la función del cronómetro de la lámpara UV.

Medida del Patrón(s)	Resultado obtenido (s)	Error (s)
21.91	21.73	0.18
21.91	21.68	0.23
21.91	21.64	0.27
21.91	21.69	0.23
21.91	21.68	0.23

Como parte del proceso de calibración fue necesario determinar la incertidumbre asociada a la medición del tiempo con el equipo, para este cálculo se tomaron en cuenta los siguientes factores que influyen en el resultado:

- La incertidumbre del patrón de referencia.
- El tiempo de respuesta del factor humano.

- La resolución del equipo.

La incertidumbre de cada una de las fuentes se encuentra detallada en el Cuadro 3.3. La incertidumbre del patrón de referencia se obtuvo de su certificado de calibración, esta incertidumbre posee una distribución normal, se utiliza como divisor 2 al tener una confianza del 95% , por otra parte el tiempo de reacción se obtuvo mediante Lutz (2012), en este caso, se trata de una distribución uniforme por lo que corresponde un divisor de $\sqrt{3}$. Finalmente, para la resolución del equipo se supone una distribución rectangular, resultando en el uso del divisor $2\sqrt{3}$.

Cuadro 3.3. Incertidumbre asociada a las fuentes de incertidumbre de la calibración del cronómetro.

Fuente	Valor (s)	Divisor	Incertidumbre u (s)	Incertidumbre cuadrada $u^2(s^2)$
Patrón	0.4	2	0.2	0.033
Tiempo de Reacción	0.069	$\sqrt{3}$	0.040	0.002
Resolución	0.1	$2\sqrt{3}$	0.02	0.0004

Con los datos de la incertidumbre cuadrada correspondientes a cada fuente de incertidumbre se realizó el cálculo de la incertidumbre combinada, los resultados se observan en el Cuadro 3.4. El valor de la incertidumbre es bastante menor en comparación a la tolerancia definida en la calibración de 1.46 s, sin embargo también es necesario hacer la comparación del error máximo más la incertidumbre combinada expandida contra la tolerancia definida. El error máximo corresponde a 0.63 al sumarlo con la incertidumbre se obtiene un valor de 1.02 s. Este valor sigue siendo menor que la tolerancia definida para la calibración, por lo cual se concluye que la incertidumbre asociada a la calibración es aceptable.

Finalmente, el reporte de calibración fue generado indicando que el equipo se encuentra dentro de tolerancia y apto para ser utilizado dentro del rango calibrado. Adicionalmente se le asignó una identificación única para ser ingresado al sistema de calibraciones de la empresa.

Cuadro 3.4. Resultados de la incertidumbre combinada asociada a la calibración del cronómetro.

Resultados (s)	
Suma de cuadrados	0.04 s
Incertidumbre combinada	0.19 s
Inc. combinada expandida k=2, 95%	0.38 s

3.2.2 Protocolo de validación

Para la creación del protocolo de validación de la lámpara se siguió el mismo procedimiento que para la validación del *fixture*. Se definieron pruebas para comprobar el funcionamiento correcto del equipo y su capacidad de cumplir con los requisitos del proceso, las pruebas incluyen que:

- La lámpara encienda.
- Se pueda seleccionar la intensidad de la luz UV.
- Se pueda seleccionar el tiempo de encendido de la luz UV.
- Que el ciclo de curado cumpla con el tiempo configurado dentro de la tolerancia establecida.
- Que las configuraciones de intensidad y tiempo se guarden en el sistema.
- Que el modo manual funcione.
- Que el foco de la luz UV encienda cuando se requiera.
- Que la configuración del modo manual se guarde en el sistema.
- Que una alerta de error se genera si el foco no está conectado al controlador.
- Que la alerta se detenga al conectar el foco al controlador.
- Que la intensidad al 100% sea mayor a 4.38 W/cm^2 que es lo requerido por el proceso.

Para poder realizar las pruebas fue necesario contar con otros equipos previamente validados o calibrados como un cronometro y un radiómetro para medir la intensidad de la luz UV.

El protocolo creado también posee secciones para registrar el nombre, modelo y ubicación del equipo, así como su uso previsto y la respectiva confirmación de que las actividades de calibración y evaluación de seguridad se llevaron a cabo.

El protocolo creado fue sometido a revisión por los ingenieros de equipos y validaciones correspondientes, quienes lo aprobaron para su uso en la validación del equipo. Una vez aprobado y liberado el protocolo el mismo se ejecutó siguiendo las instrucciones establecidas.

Al ejecutar el protocolo se encontró que el equipo pasó todas las pruebas a las que fue sometido, este resultado así como todos los datos de las herramientas utilizadas, la fecha de ejecución, la identificación del equipo fueron registrados en el reporte de validación, en el cual se concluyó que el equipo cumple con todos los requerimientos funcionales para ser utilizado en el proceso de inspección del cable.

El reporte de validación fue registrado y liberado en el sistema de documentación respectiva y el equipo se identificó con la etiqueta que contiene la referencia al reporte de validación y distingue al equipo como completamente validado para su uso.

3.3 *Leak Tester*

El *leak tester* es el último equipo que se validó, corresponde al equipo que tiene la validación más extensa. Esto se debe a varias razones, entre ellas que el resultado de la medición de fuga que brinde el equipo será el determinante de si el lote del cable se acepta para su uso en la producción de los catéteres de crioblación o si se rechaza. Por otra parte, las funciones del equipo son complejas y a diferencia de los otros equipos validados, este posee un firmware que también debió someterse a pruebas.

El *leak tester* consiste en un equipo de medición de fugas que posee tres funciones principales: medición de presión, medición de vacío y medición de flujo. El

equipo tiene la capacidad de almacenar recetas para la ejecución de pruebas, posee reguladores de presión, manómetros e incluso puede generar gráficos que permiten visualizar como se comporta la presión de la muestra con el tiempo. Funciona de manera que mediante una receta se configuran los parámetros requeridos y se inicia el equipo, de manera automática el equipo corre toda la prueba por si solo, inicialmente llenando la muestra con la presión correspondiente para luego estabilizarla y tomar la medición continua de la presión dentro de la misma a lo largo del tiempo establecido. Al final de la prueba el equipo indica el valor final de la fuga de presión que experimentó la muestra y con una luz verde indica si la muestra pasa de acuerdo a los parámetros configurados, o si por el contrario la fuga es mayor a lo permitido y por lo tanto falla.

De acuerdo al proceso, el uso previsto del equipo es utilizar la función de vacío para medir la capacidad de la muestra de mantener el vacío por un determinado periodo de tiempo. Para su uso es necesario utilizar la función de crear y almacenar recetas, la receta permite configurar todos los parámetros de la prueba: los tiempos de llenado, estabilización y prueba, la presión de vacío a la cual se requiere realizar el test, la fuga máxima permitida, la tolerancia del proceso, entre otras.

Dadas las características del equipo y su uso previsto se determinó que el mismo requiere de una validación completa. Esto incluye la validación del funcionamiento del equipo así como la validación de las utilidades requeridas por el equipo. Adicionalmente, como el equipo produce mediciones críticas para el proceso de inspección, se calibró en su totalidad.

La primera actividad que se ejecutó para la validación de este equipo fue la evaluación de salud-seguridad-ambiente. Lo primero que se analizó fueron los requerimientos del equipo en términos de fuentes de energía, el equipo necesita electricidad y aire comprimido a una cierta presión. De acuerdo a esto, se revisaron las conexiones eléctricas del equipo, que contara con el cableado adecuado y conectado a tierra para evitar descargas eléctricas, se comprobó que todos los componentes eléctricos no tuvieran partes energizadas expuestas y que el cableado estuviera aislado.

Por la parte del aire comprimido, se verificó que la tubería cumpliera con las es-

pecificaciones requeridas para soportar la máxima presión del equipo y se comprobó que la fuente de aire comprimido pudiera ser bloqueada en caso de requerirse. Adicionalmente se verificó que la boquilla tuviera la capacidad de reducir la presión a 30 psi o menos.

En cuanto al equipo en si, se comprobó que los controles fueran de fácil acceso y sencillos de interpretar con suficiente espacio para acceso para actividades como limpieza, ajustes o mantenimiento. Se determinó que para el uso de este equipo no es necesario equipo de protección personal y que no posee puntas ni bordes filosos que presenten un riesgo de corte para el usuario. Desde el punto de vista ergonómico, al ser un equipo que no requiere intervención o uso de parte del operador de manera continua, se determinó que no hay un riesgo asociado.

Desde el punto de vista ambiental, el equipo no produce ningún tipo de residuos y el consumo de energía es mínimo de acuerdo a la operación prevista del equipo.

De acuerdo a los resultados de la evaluación, no se encontró ningún riesgo que requiriera ser mitigado, por lo que se obtuvo la aprobación del departamento de seguridad para continuar con el proceso de validación.

Adicional a la evaluación de salud-seguridad-ambiente, dada la clasificación crítica del equipo para el proceso, se realizó un análisis de peligros asociados al proceso de inspección en si, para identificar si algún mal funcionamiento del equipo podría ocasionar una afectación en el resultado de la inspección. En este análisis se encontró que existe la posibilidad que la presión de salida del equipo, es decir la que se carga en la muestra, exceda el valor configurado, ocasionando daños al equipo o a la muestra teniendo que desecharla, esto sería una posibilidad si el operario abre el aire comprimido a una presión mayor a la establecida. Para controlar la posible falla, el equipo tiene una función en la cual auto regula la presión de entrada del equipo para asegurarse que se encuentre dentro del punto configurado en la receta, esta función por lo tanto tuvo que ser validada para lo cual una prueba específica fue incluida en el protocolo de validación.

3.3.1 Mantenimiento preventivo del equipo

Para este equipo el fabricante recomienda actividades de mantenimiento con cierta frecuencia, para comprobar el estado de las válvulas y demás componentes del equipo, aunado a esto el equipo podría presentar desgaste que con el tiempo podría traducirse en fugas internas que puedan afectar el resultado de la inspección. Por lo tanto fue necesario crear una rutina o frecuencia y un procedimiento de mantenimiento preventivo.

Inicialmente, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante, se definió la frecuencia de manera trimestral para ciertas actividades y semestral para otras.

El procedimiento creado tiene el propósito de presentar instrucciones para el mantenimiento preventivo y el resguardo de registros del mismo para el equipo, es importante destacar que para garantizar el mantenimiento correcto del equipo se debe seguir el manual de instrucciones de este. El documento se dirige a técnicos, supervisores o personal autorizado que sea designado para ejecutar las actividades de mantenimiento preventivo del equipo.

El documento se creó con secciones en las que se detalla la frecuencia del mantenimiento, los materiales requeridos para ejecutar las actividades y consideraciones de seguridad a tener en cuenta, como por ejemplo bloquear el equipo de la fuente de electricidad antes de realizar el mantenimiento, y con referencias a otros documentos o procedimientos que pueden resultar útiles como la lista de repuestos del equipo y el manual de uso.

Inicialmente se incluyeron instrucciones sobre como iniciar el equipo y acceder a las distintas funciones de este, esto se incluye de manera general para el inicio de todas las actividades sin importar la frecuencia.

Posteriormente, se detallaron los pasos a seguir para el mantenimiento trimestral. Este consiste en una revisión de las tuberías del equipo, para verificar que no existan fugas en las conexiones, también se agregaron instrucciones para verificar los parámetros de las recetas y que éstas puedan ser utilizadas sin inconvenientes.

Se incluyeron también instrucciones para probar si el equipo posee fugas internas,

para esto se instruye a colocar un tapón en la parte del equipo destinada a conectar la muestra y a correr la prueba configurada en el equipo, si el equipo se encuentra en condiciones óptimas, al final de la prueba debe mostrar la señal de *pass* caso contrario, significa que el equipo puede tener conexiones en mal estado o que las válvulas internas estén sufriendo fugas y por lo tanto se deben realizar las revisiones correspondientes.

Para la inspección profunda de fugas internas se creó una sección aparte en el procedimiento, dado que estas tareas solo se realizan en caso de encontrar un fallo en la verificación trimestral. Para verificar las válvulas y el mecanismo interno del *leak tester* se debe desmontar el cobertor del equipo y buscar fugas en las conexiones y puertos internos, es posible que residuos de las muestras o del aire entrante queden atrapados en el mecanismo del equipo ocasionando que una de las válvulas se mantenga en una posición abierta por lo que podría ser necesario desmontar la válvula y desensamblarla para limpiarla y remover cualquier partícula que afecte su funcionamiento para luego volver colocarla en su lugar y comprobar nuevamente si hay presencia de fugas, para todo esto se incluyeron instrucciones paso a paso, claras y con ilustraciones de referencia para asegurar el entendimiento del operario encargado de eventualmente ejecutar las actividades de mantenimiento.

La sección del procedimiento de mantenimiento preventivo correspondiente al mantenimiento semestral, se creó con instrucciones para verificar el estado de la instalación eléctrica interna del equipo. Para comprobar si los circuitos presentan suciedad o cables sueltos, reventados o con algún daño en el forro, conectores con algún tipo de daño visible o mangueras sueltas. Adicionalmente se agregaron instrucciones para verificar el estado de los fusibles y su posible reemplazo.

El procedimiento creado también indica la usuario que cualquier reparación o reemplazo de componentes del equipo debe ser registrado en el reporte que se registra en el sistema cada vez que se ejecute el procedimiento de mantenimiento.

Este documento al igual que toda la documentación creada, por requerimientos del sistema de gestión de calidad, fue sometido a las aprobaciones correspondientes para poder ser liberado y aceptado para su uso en el equipo. La aprobación del

procedimiento es un requisito para la validación del equipo.

Una vez aprobado el procedimiento se incluyó el equipo al sistema de mantenimiento, donde le fue asignada la frecuencia establecida.

3.3.2 Calibración de Funciones

El siguiente paso en la validación del *leak tester* correspondió a la calibración de sus funciones. En este caso se calibró la presión, el vacío y el flujo.

Para la calibración de la presión y vacío se utilizaron como patrones un módulo de presión y un manómetro calibrados a una tolerancia menor a la del proceso, para la calibración de flujo se utilizó el mismo módulo de presión y un flujómetro, también calibrado a una tolerancia menor a la requerida por el proceso. La tolerancia de calibración para cada función del equipo se definió de acuerdo a los requerimientos del proceso.

La tolerancia de calibración del equipo se definió de acuerdo a las especificaciones del fabricante, en todos los casos se utilizó la tolerancia mínima que puede brindar el equipo, esto corresponde a un 0.25% de la escala total de cada una de las funciones a calibrar. Es importante destacar que la tolerancia del proceso en el cual se utilizará el equipo es mayor a la tolerancia de fabricación, sin embargo se decidió calibrar con la especificación de fábrica en caso de posteriormente requerir el equipo para realizar mediciones más ajustadas.

En el caso de la calibración de la presión se definió una tolerancia de ± 0.200 psi, la tolerancia de operación definida para el proceso del uso previsto del equipo tiene un valor mayor de ± 0.392 . El rango de calibración se definió de 0 a 78.32 psi para cubrir toda la escala del equipo. Se definieron 10 puntos en total para ser calibrados con el patrón, estos puntos corresponden a 5 puntos en ascenso y 5 puntos en descenso, este método es conocido como medición por ciclos, se utiliza la comparación directa pero registrando los datos en sentidos de ascenso y descenso. Esto permite evaluar la capacidad del equipo a reaccionar ante los cambios de presión. Los resultados de la calibración se encuentran detallados en el Cuadro 3.5, en el mismo se observa que

el máximo error encontrado corresponde a 0.016 psi, un valor menor a la tolerancia definida por el proceso, por lo que se concluye que el equipo posee la exactitud necesaria para realizar medidas de presión dentro del proceso.

Cuadro 3.5. Datos obtenidos encriptados de la calibración de la función de presión del *leak tester*.

Presion standard (psi)	Presion Leak tester (psi)	Error (psi)	Limite Inferior (psi)	Limite superior (psi)
0.00	0.000	0.000	-0.20	0.20
15.66	15.672	0.008	15.47	15.86
39.16	39.168	0.008	38.96	39.36
62.66	62.664	0.008	62.46	62.85
78.32	78.328	0.008	78.12	78.52
78.32	78.313	-0.008	78.12	78.52
62.66	62.664	0.008	62.46	62.85
39.16	39.168	0.008	38.96	39.36
15.66	15.680	0.016	15.47	15.86
0.00	0.000	0.000	-0.20	0.20

Adicionalmente, se probó la precisión del equipo definiendo un punto intermedio en el rango de calibración, la medición del punto se repitió cinco veces y se obtuvo los resultados detallados en el Cuadro 3.6. Se puede observar que el error permanece relativamente constante, por lo que se puede decir que el equipo posee la precisión requerida para el proceso.

Cuadro 3.6. Datos obtenidos encriptados de la evaluación de la precisión de la función de la presión del *leak tester*.

Medida del Patrón(psi)	Resultado obtenido (psi)	Error (psi)
39.16	39.168	0.008
39.16	39.168	0.008
39.16	39.168	0.008
39.16	39.176	0.016
39.16	39.176	0.016

Para la calibración de vacío, la tolerancia establecida corresponde a un valor de ± 0.030 . La tolerancia de operación definida para el proceso tiene un valor mayor de ± 0.392 igual a la tolerancia de proceso para la presión. El rango de calibración al ser vacío, corresponde al comprendido entre -8.62 psi y 0 psi, nuevamente la escala completa del equipo. Se utilizó el mismo método que para la presión, definiendo

10 puntos de calibración en total, 5 puntos en ascenso y 5 puntos en descenso. Los resultados de la calibración se observan en el Cuadro 3.7, en este caso nuevamente se encuentra que el error máximo tiene un valor de 0.013 psi, por lo que se concluye que el equipo se encuentra dentro de tolerancia para el proceso requerido.

Cuadro 3.7. Datos obtenidos encriptados de la calibración de la función de vacío del *leak tester*.

Presion standard (psi)	Presion Leak tester (psi)	Error (psi)	Limite Inferior (psi)	Limite superior (psi)
0.00	0.000	0.000	-0.030	0.030
-2.35	-2.348	0.002	-3.030	-2.970
-3.92	-3.908	0.008	-5.030	-4.970
-6.27	-6.263	0.002	-8.030	-7.970
-8.62	-8.612	0.003	-11.030	-10.970
-8.62	-8.609	0.006	-11.030	-10.970
-6.27	-6.263	0.003	-8.030	-7.970
-3.92	-3.905	0.011	-5.030	-4.970
-2.35	-2.336	0.013	-3.030	-2.970
0.00	0.000	0.000	-0.030	0.030

Por otra parte, para la verificación de la precisión en esta función, nuevamente se definió un punto intermedio del rango establecido el cual se midió cinco veces, los resultados se muestran en el Cuadro 3.8. El error se mantiene relativamente constante y dentro de la tolerancia definida, por lo que quedó comprobada la precisión del equipo.

Cuadro 3.8. Datos obtenidos encriptados de la evaluación de la precisión de la función de vacío del *leak tester*.

Medida del Patrón(psi)	Resultado obtenido (psi)	Error (psi)
-3.92	-3.906	0.010
-3.92	-3.905	0.011
-3.92	-3.907	0.009
-3.92	-3.904	0.012
-3.92	-3.904	0.012

La incertidumbre asociada a las calibraciones de presión y vacío es la misma para ambas funciones, esto debido a que el patrón utilizado para ambas calibraciones fue el mismo. Se tomaron en cuenta como fuentes de incertidumbre solamente la incertidumbre del patrón de referencia y la resolución del equipo, ya que las mediciones

se realizaron por medio de comparación directa. Las condiciones ambientales no se consideran un factor influyente debido a que el equipo se encuentra en un ambiente semi controlado, en el cual la humedad y temperatura del ambiente se mantienen dentro de un rango establecido, resultando en que su contribución a la incertidumbre no sea significativa.

La incertidumbre de las fuentes se encuentra detallada en el Cuadro 3.9. La incertidumbre del patrón de referencia proviene del respectivo certificado de calibración, por lo que su distribución es normal y se utiliza como divisor 2 para el 95% de confianza, en el caso de la resolución del equipo esta posee una distribución rectangular, por lo que se utiliza como divisor $2\sqrt{3}$.

Cuadro 3.9. Incertidumbre asociada a las fuentes de incertidumbre de la calibración de presión y vacío del *leak tester*.

Fuente	Valor (psi)	Divisor	Incertidumbre u (psi)	Incertidumbre cuadrada u^2 (psi ²)
Patrón de Referencia	0.011	2	0.006	0.00003
Resolución del Equipo	0.001	$2\sqrt{3}$	0.0003	8.333E-08

Con estos resultados se obtuvo la incertidumbre combinada, el resultado se observa en el Cuadro 3.10. Tomando en consideración que la tolerancia definida para la presión es de ± 0.200 psi y para el vacío es ± 0.030 psi, la incertidumbre es bastante pequeña en comparación. Al sumar esta incertidumbre con el error más alto obtenido para la calibración de presión de 0.016 psi se obtiene un valor total de 0.024 psi, este valor es considerablemente menor a la tolerancia establecida, por lo que se puede decir que la incertidumbre asociada a la calibración es aceptable.

Por otra parte, en el caso del vacío, al sumar la incertidumbre obtenida al error más grande de la calibración que corresponde a 0.013 psi, se obtiene un total de 0.024 psi, este valor también es menor a la tolerancia de la calibración, aunque la diferencia en este caso es más reducida, sin embargo esto no presenta un problema para la validación debido a que según se explicó anteriormente la tolerancia de calibración para la función de vacío es más pequeña que la tolerancia de operación

del uso previsto del equipo, por lo que igualmente, la incertidumbre asociada a la calibración es aceptable para la validación.

Cuadro 3.10. Resultados de la incertidumbre combinada asociada a la calibración de presión y vacío del *leak tester*.

Resultados (psi)	
Suma de cuadrados	3.03333E-05 psi
Incertidumbre combinada	0.006 psi
Incertidumbre combinada expandida k=2, 95%	0.011 psi

La última función del equipo que se calibró corresponde al flujo másico de aire, esta función no es requerida por el proceso de inspección en el que se utilizará el equipo, sin embargo se tomó la decisión de calibrarla para que el equipo se encontrara completamente calibrado en caso de que la empresa requiera utilizarlo en otro proceso en un futuro.

En este caso el procedimiento utilizado para la calibración difirió respecto a los utilizados para las otras funciones de medición del equipo. Se definieron 10 puntos, todos en ascenso, del rango de operación completo del equipo para esta función, que corresponde al rango comprendido entre 242.56 sccm y 2353.77 sccm, se definió la tolerancia como la tolerancia mínima del equipo según las especificaciones de fábrica, correspondiente a 30.00 sccm.

La diferencia en el método de calibración se debe a la recomendación del fabricante para la calibración de esta función en específico, el fabricante recomienda realizar la calibración iniciando con el punto más bajo, hasta el más alto, esto para reducir los efectos de histéresis asociados a esta función en específico por el diseño del equipo. La histéresis se refiere a la tendencia que posee el equipo a conservar una propiedad, en este caso la medición de flujo, en ausencia del estímulo que genera la misma (Saga, 2021), es decir, por este fenómeno si las mediciones se realizan en descenso, existe la posibilidad de que aunque el flujo sea menor (ausencia de estímulo), el equipo registre un valor más alto en relación al estímulo que obtuvo anteriormente del flujo mayor.

Las mediciones se realizaron utilizando como patrón un flujómetro calibrado a

una tolerancia menor a la definida. Los resultados de la calibración se encuentran detallados en el Cuadro 3.11. Se observa que el error obtenido en la mediciones es menor a la tolerancia definida, por lo que se puede concluir que el equipo se encuentra calibrado para medición de flujo dentro del rango y tolerancia especificados. Adicionalmente, se observa que en este caso el error de la medida no permanece constante ni posee una tendencia evidente, contraria a las demás funciones del equipo calibradas, esto se atribuye a la turbulencia del aire dentro de la tubería, esta puede causar variaciones de concentración del aire que afectan el flujo másico en el tiempo.

Cuadro 3.11. Datos obtenidos encriptados de la calibración de la función de medición de flujo del *leak tester*.

Flujo standard (sccm)	Flujo Leak tester (sccm)	Error (sccm)	Limite Inferior (sccm)	Limite superior (sccm)
242.56	241.05	-1.18	219.06	266.05
474.78	471.98	-2.19	451.28	498.27
712.87	726.74	10.86	689.38	736.37
947.29	947.27	-0.01	923.79	970.78
1182.72	1183.27	0.44	1159.22	1206.21
1412.43	1432.69	15.86	1388.94	1435.93
1568.37	1563.75	-3.62	1544.87	1591.86
1882.51	1869.09	-10.51	1859.01	1906.01
2194.38	2185.81	-6.71	2170.89	2217.88
2353.77	2376.51	17.81	2189.29	2377.26

Para la calibración de esta función no se realizaron mediciones de precisión, esto debido a que el procedimiento aprobado por la empresa para la calibración de flujo de aire en este equipo no indica que se deba realizar esta medición, por lo que realizarla iría en contra de las condiciones establecidas para la calibración del equipo, lo que resultaría en una no conformidad.

Al igual que con las demás calibraciones realizadas, se realizaron los cálculos de incertidumbre asociada correspondiente para la calibración de flujo másico, se tomaron en cuenta las mismas fuentes de incertidumbre consideradas para la calibración de presión y de vacío: la incertidumbre del patrón utilizado y la resolución del equipo. En este caso la incertidumbre difiere debido a que se utilizó un patrón diferente para la calibración, la incertidumbre del patrón se obtuvo del respectivo certificado

de calibración, por lo que se supone una distribución normal con un divisor de 2 para un 95% de confianza, mientras que la resolución del equipo corresponde a la distribución rectangular con un divisor de $2\sqrt{3}$. El detalle de la incertidumbre de las fuentes se detalla en el Cuadro 3.12

Cuadro 3.12. Incertidumbre asociada a las fuentes de incertidumbre de la calibración de flujo del *leak tester*.

Fuente	Valor (sccm)	Divisor	Incertidumbre u (sccm)	Incertidumbre cuadrada u^2 (sccm ²)
Patrón de Referencia	2.5	2	1.3	1.6
Resolución del Equipo	0.01	$2\sqrt{3}$	0.0029	8.33E-06

Se obtuvo la incertidumbre combinada expandida, según se observa en el Cuadro 3.13. Al comparar la incertidumbre calculada con la tolerancia de calibración ± 30 sccm, es evidente que la incertidumbre es mucho menor a la tolerancia, adicionalmente al sumar el error más alto de la calibración de 22.74 sccm con esta incertidumbre se obtiene un valor de 25.24 sccm, que sigue siendo menor que la tolerancia de calibración, por lo que la incertidumbre asociada a la calibración es aceptable.

Cuadro 3.13. Resultados de la incertidumbre combinada asociada a la calibración de flujo del *leak tester*.

Resultados (sccm)	
Suma de cuadrados	1.56
Incertidumbre combinada	1.25
Incertidumbre combinada expandida k=2, 95%	2.50

Es importante destacar que en ninguna de las calibraciones del equipo fue necesario realizar algún ajuste ya que en su estado original de fabricación el equipo se encontró dentro de la tolerancia especificada.

3.3.3 Protocolo de validación

Para este equipo, el protocolo de validación creado es más extenso en comparación con los otros dos equipos validados, esto es consecuencia del uso previsto del equipo y el papel crítico que tiene en el proceso de inspección del cable, adicional a la complejidad del equipo en si por las distintas funciones y requerimientos que posee.

El protocolo creado inicialmente registra aspectos generales relacionados al equipo como por ejemplo el modelo, documentos que pueden ser aplicables como el procedimiento de mantenimiento anteriormente creado, el uso previsto del equipo y una descripción del funcionamiento del mismo. Seguidamente, el protocolo cuenta con un sección dedicada exclusivamente a las especificaciones a calificar del equipo, es decir una lista detallada de las especificaciones que el equipo necesita cumplir, esta lista incluye especificaciones generales, de operación, funciones del equipo, superficies internas y externas, parámetros de recetas o procesos, alarmas, seguridad y niveles de acceso. Entre las especificaciones más importantes se encuentran:

- Características de utilidades: voltaje a utilizar y presión de aire comprimido de entrada.
- Habilidad para conectar las muestras.
- Habilidad para indicar si la muestra pasa o falla de acuerdo a los parámetros de la receta.
- Regulación de presión de aire de entrada.
- Habilidad para almacenar, crear o editar recetas.
- Capacidad del equipo de ejecutar las pruebas en el tiempo determinado.
- Alarma de fugas graves, fugas, presión baja y verificación de regulación en caso de presión alta .
- Bloqueo de funciones de calibración

Por otra parte, en el protocolo se detalló que en caso de que el equipo requiera en algún momento ser relocalizado de posición, se debe realizar una pre-calibración y una post-calibración y el protocolo debe ser ejecutado en su totalidad nuevamente, en caso de que se instalen equipos repetidos o el existente sea reemplazado, el protocolo indica que el mismo debe ser ejecutado y documentado completamente.

Se creó una sección con la información de los materiales necesarios para ejecutar el protocolo, en este caso una muestra de interés y un tapón para la conexión del equipo y también se indicó la necesidad de contar con un multímetro, un manómetro y un cronómetro para las diversas pruebas a realizar, estos equipos se deben encontrar calibrados de acuerdo a lo requerido por el proceso.

Se colocó también una sección dedicada a verificar la correcta instalación del equipo, que los *firmwares* instalados en el equipo correspondan a los establecidos por el proceso, que el equipo tenga asociado el respectivo procedimiento de mantenimiento preventivo, y la verificación de que el equipo se encuentra calibrado.

Posteriormente se detallaron las distintas pruebas a realizar de manera que se prueben todas las especificaciones incluidas en las primera secciones del protocolo, iniciando con la prueba de voltaje, utilizando un multímetro para medirlo y un manómetro para medir la presión de entrada al equipo.

Para el resto de las pruebas la presión debe estar configurada a un valor fijo, por lo que se agregó un paso para verificar que se encontrara al valor indicado.

La prueba siguiente consiste en la verificación o creación de las recetas que debe tener el equipo para ser utilizado en el proceso, una revisión de que los parámetros de presión de vacío, tiempo de llenado, asentamiento y prueba, presión de llenado y límites de fuga permitidos se encuentren en los valores determinados.

Otras pruebas creadas en el protocolo incluyen:

- Que el equipo cuente con el conector necesario para la muestra.
- Que se pueda acceder a todas las funciones excepto a la calibración
- Que se haya realizado la verificación de instalación con los departamentos

correspondientes.

- Que el equipo inicialice de manera adecuada
- Que se puedan conectar las muestras sin problemas.
- Que las pruebas de fugas corran sin problema.

Por otra parte para las pruebas de las alarmas o alertas del equipo, se detallaron los pasos a seguir para provocar las alarmas. En el caso de la alarma de fuga grave, se indicó que basta con remover abruptamente el tapón utilizado para bloquear la salida del equipo, al realizar esto, se detalló que el paso a seguir es verificar que el equipo detenga la prueba de fuga, encienda una luz roja y despliegue un mensaje indicando que hay una fuga grave en el sistema, en el caso de la fuga leve o constante, se indicó que se debe remover el tapón de manera parcial durante el periodo de asentamiento o prueba de la prueba de fuga ocasionando que el equipo pierda presión más allá de lo establecido, por lo que se debe verificar que se detenga la prueba de fuga, se encienda la luz roja y se despliegue un mensaje indicando la presencia de una fuga en el sistema. Para probar las alarmas de presión baja, se indicó que se debe remover el tapón durante el periodo de llenado del equipo, ocasionando que el mismo no alcance la presión requerida por la receta, por lo que el siguiente paso corresponde a la verificación de que la prueba de fuga se detenga y el equipo despliegue el mensaje que indica que la presión es baja.

En el caso de la presión alta, la prueba que nace del análisis de peligros asociados al proceso de inspección, en el que se encontró que en caso de que el operario abra el aire comprimido a un presión mayor a la establecida existe el riesgo de ocasionar daños al equipo o a la muestra. Para reducir este riesgo, se creó una prueba en el protocolo en la cual de manera intencional se aumenta la presión del aire comprimido para verificar el funcionamiento de la capacidad de regulación de presión del equipo, al equipo pasar esta prueba se considera que el riesgo no es significativo dado que se controla mediante esta función del equipo.

Finalmente, la última prueba creada en el protocolo corresponde a una verificación de tiempos con un cronometro calibrado, en el que se verifica que los tiempos

transcurridos de llenado, asentamiento y prueba de fuga sean los configurados de acuerdo a la receta.

Para poder ser ejecutado, el protocolo debió primeramente enviarse a aprobaciones con los ingenieros de equipos y validaciones encargados, quienes dieron su visto bueno al protocolo, quedando el mismo aprobado y efectivo para su uso en la validación del *leak tester*.

Dado el tipo de equipo que se está validando, previo a la ejecución del protocolo se debió completar un documento que contiene una lista de verificación de instalación en esta lista los involucrados en la validación firman que las actividades previas a la validación fueron completadas: la persona encargada de ejecutar el protocolo firma que se encuentra entrenada en el protocolo de validación, el encargado de departamento de seguridad firma que se cumplen los requerimientos de seguridad de acuerdo a la verificación de salud-seguridad-ambiente. Por otra parte se firma que el equipo tiene asociado su procedimiento de mantenimiento preventivo, que el equipo se encuentra instalado según los requerimientos del mismo e incluso, el departamento de microbiología firma haciendo constar que en este caso, no hay partículas que afecten ningún ambiente controlado. Esta lista se completa con todas las firmas no solo para asegurar el cumplimiento de todas las actividades, si no también para mantener la trazabilidad de la validación. Los otros equipos validados no incluyeron esta lista debido a que por su clasificación y uso previsto fue suficiente incluir las verificaciones solamente en el protocolo de validación.

Una vez completada la lista de verificación de instalación se ejecutó el protocolo de validación siguiendo las instrucciones creadas y documentando la información requerida y los resultados obtenidos en cada una de las pruebas, en todas las pruebas, cuyos posibles resultados correspondían a un pasa/falla, se obtuvo que el equipo pasó todas las pruebas.

El protocolo ejecutado con toda la información documentada se incluyó en un reporte de validación. En este protocolo se indicó que la ejecución del protocolo fue completa y las conclusiones de la validación que corresponden a que el equipo cumple con todas las especificaciones sin ninguna discrepancia o desviación y que todas las

actividades requeridas por el sistema de calidad de la empresa fueron completadas, por lo que el equipo está completamente validado para su uso previsto.

Al reporte de validación se adjuntó la lista de verificación de instalación y se sometió a las revisiones respectivas por los ingenieros de equipos y validaciones, una vez comprobado el cumplimiento de las actividades de validación con respecto al sistema de calidad por los aprobadores, se liberó el reporte de la validación permitiendo que el equipo se etiquetara con la distinción de equipo validado correspondiente.

Una vez validados los equipos necesarios, se procedió a ejecutar el diseño de experimentos requerido para analizar el efecto de distintos factores en la formación de las muestras a ser futuramente inspeccionadas.

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS DEL EFECTO DE FACTORES

4.1 Antecedentes

Para la inspección del cable de interés, una de las pruebas consiste en realizar una prueba de fugas para determinar si la muestra posee algún tipo de defecto que pueda resultar en una filtración del fluido criogenizante que presente un riesgo para el paciente. Para realizar esta prueba es necesario adherir la muestra del cable a un conector mediante el uso de un adhesivo de curado ultravioleta que se cura con la lámpara previamente validada, este conector permite conectar la muestra al *leak tester* que como ya se mencionó con anterioridad es el equipo encargado de realizar la prueba. Sin embargo la adhesión del conector con la muestra del cable puede llegar a afectar el resultado de la prueba, por lo cual es necesario una determinación adecuada de las condiciones de aplicación y curado del adhesivo para garantizar la repetibilidad de la prueba de manera que la misma se vea mínimamente afectada por el punto de unión entre los componentes.

De acuerdo a los recursos disponibles de la empresa y las condiciones previas de ejecución de la prueba en la empresa estadounidense, se tiene que los tres factores más importantes en la unión de los componentes corresponden a: adhesivo utilizado, tiempo de curado y capa de recubrimiento. Para el proceso de manufactura del dispositivo de interés la empresa utiliza dos adhesivos distintos, el adhesivo A es recomendado por el fabricante para plásticos sensibles a tensión y está hecho a base de acrílico, por otra parte el adhesivo B posee una mayor facilidad para el curado de áreas expuestas y también un fotoiniciador (Henkel, 2022).

Por otra parte, el tiempo de curado establecido en la empresa, para el proceso que se realiza actualmente en Minnesota corresponde a 10 segundos por lado, es decir aproximadamente 20 segundos por muestra, sin embargo, la empresa obtuvo información directa de parte del fabricante de los adhesivos que indica que este tiempo podría ser reducido a la mitad, 5 segundos por lado de la muestra, 10 segundos en

total, sin afectar significativamente la unión entre las partes por lo que la empresa decidió probar la diferencia entre los dos tiempos para esta prueba en específico ya que la reducción en el tiempo por muestra podría significar un aumento en la eficiencia del proceso.

Por último, la manera de aplicación del adhesivo a los componentes puede afectar tanto la cantidad de adhesivo utilizado como la unión entre las muestras, para reducir los costos, sería necesario utilizar una cantidad de adhesivo reducida, sin embargo, usar poco adhesivo podría resultar en una formación de canales o burbujas que inevitablemente presentarían una fuga mayor afectado el resultado de la prueba de inspección que se desea realizar. Por esto, se desea probar también la presencia de una posible capa de recubrimiento de adhesivo que se coloca entre el límite entre el conector y el cable formando una especie de cono que sella definitivamente la conexión entre los componentes, dicho cono de recubrimiento se puede observar en la Figura 4.1, la muestra en la parte superior de la imagen cuenta con el cono de recubrimiento mientras que la muestra inferior no lo posee.



Figura 4.1. Muestras con y sin cono de recubrimiento

En resumen, se estudiaron tres factores distintos cada uno con dos valores posibles

diferentes, en el Cuadro 4.1 se observan los mismos con los respectivos valores que pueden tomar.

Cuadro 4.1. Factores estudiados y sus posibles valores.

Factor	Valor 1	Valor 2
Adhesivo	A	B
Capa de recubrimiento	Ausente	Presente
Tiempo de curado	5 s	10s

Es importante destacar que la variable de respuesta corresponde a la fuga obtenida al someter la muestra a la prueba correspondiente de fugas con el equipo *leak tester* previamente validado. Dado esto, se tomo la decisión de realizar un diseño de experimentos factorial completo 2^3 que no solo permite medir el efecto de los factores por si solos en la unión de los componentes, si no que también permite estudiar como se comporta la unión en las diferentes combinaciones de interacciones entre los factores. Además, para asegurar la repetibilidad del experimento y tener una mayor cantidad de datos que permitan analizar mejor la varianza y otros aspectos estadísticos, se estableció que el experimento tendría una repetición, al ser un diseño factorial completo, se tienen 8 combinaciones posibles, por lo que con repetición se tiene un total de 16 corridas experimentales.

Se realizaron las corridas experimentales de acuerdo al orden aleatorio obtenido en el software minitab y se obtuvieron los resultados observados en el Apéndice A, en el Cuadro A.1. Para realizar el experimento se siguió el siguiente proceso: se tomaron 16 muestras de cable perteneciente a un lote de material previamente inspeccionado y aceptado para su uso, es decir un cable sin defectos. Las muestras tienen una longitud aproximada de 6 pulgadas, a las mismas se les colocó un tapón para sellar uno de los extremos, adicionalmente se tomaron 16 conectores, se aplicó el adhesivo correspondiente al cable por el extremo sin tapar y se unió al conector con el método de aplicación dado por el orden aleatorio generado para las corridas. Seguidamente, utilizando el fixture de seguridad y la lámpara UV previamente validados se curó el adhesivo con 10 segundos por lado o 5 segundos por lado según correspondiera y al finalizar el periodo de curado, la muestra se conectó al *leak tester* y se corrió la receta de prueba previamente validada para la inspección, esta prueba tiene una

duración aproximada de 3 minutos y 30 segundos, una vez finalizada la misma se registró el dato de fuga de presión de la muestra o *leak* correspondiente.

4.2 Análisis factorial completo

Los datos obtenidos de leak se procesaron en el software minitab utilizando las funciones correspondientes para el diseño factorial y se obtuvieron los resultados observados en la Figura 4.2. Inicialmente se identificaron aquellos factores o interacciones que con un 95% de confianza son significativos, estos corresponden a aquellos en los que el valor P es menor a la significancia, que este caso corresponde a 0.05. Los factores e interacciones significativos se encuentran señaladas en la Figura 4.2.

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Modelo	7	0.000251	0.000036	6.11	0.010
Lineal	3	0.000062	0.000021	3.50	0.069
Adhesivo	1	0.000001	0.000001	0.09	0.774
Capa de recubrimiento	1	0.000001	0.000001	0.23	0.642
Tiempo de curado	1	0.000060	0.000060	10.19	0.013
Interacciones de 2 términos	3	0.000145	0.000048	8.21	0.008
Adhesivo*Capa de recubrimiento	1	0.000008	0.000008	1.35	0.280
Adhesivo*Tiempo de curado	1	0.000081	0.000081	13.85	0.006
Capa de recubrimiento*Tiempo de curado	1	0.000055	0.000055	9.43	0.015
Interacciones de 3 términos	1	0.000045	0.000045	7.65	0.024
Adhesivo*Capa de recubrimiento*Tiempo de curado	1	0.000045	0.000045	7.65	0.024
Error	8	0.000047	0.000006		
Total	15	0.000298			

Figura 4.2. Resultados de análisis de varianza para el diseño factorial.

Estos factores se pueden confirmar de una manera más gráfica mediante el Pareto de los factores que se observa en la Figura 4.3, este gráfico compara tanto la magnitud relativa como la significancia estadística de cada uno de los efectos y las interacciones entre ellos.

De estos resultados se ve que el único factor que por sí solo presenta un efecto significativo sobre la variable de respuesta es el tiempo de curado, adicionalmente, todas las interacciones que involucran a este factor también son significativas. Esto tiene sentido dado que el tiempo de curado es un factor determinante para garantizar una unión química que sea fuerte y duradera, de acuerdo al fabricante de los

adhesivos un tiempo de curado menor al necesario puede resultar en una unión débil que a su vez podría evolucionar en un fallo adhesivo.

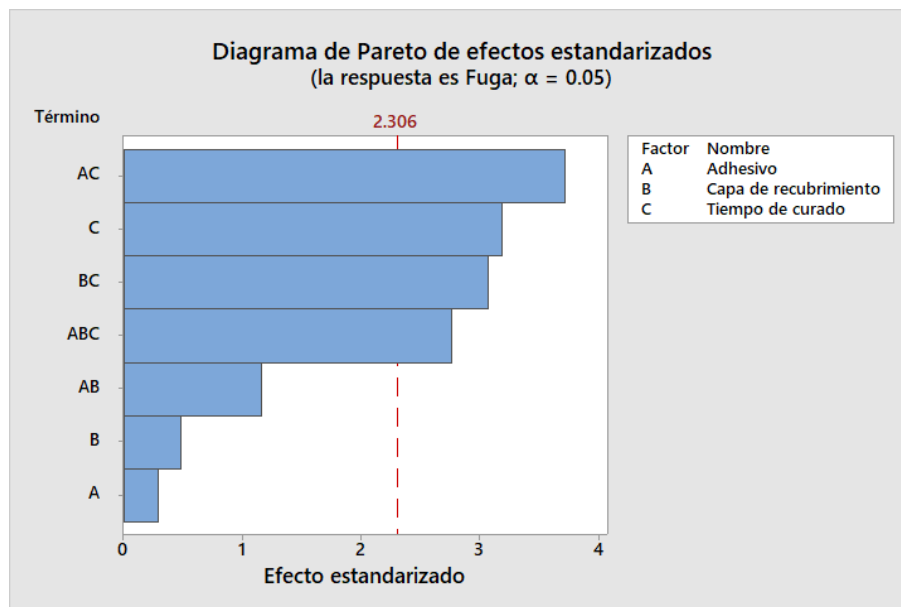


Figura 4.3. Resultado gráfico de pareto de efectos estandarizados.

4.3 Comprobación de supuestos

Posteriormente se comprueban los supuestos del modelo correspondientes a la normalidad, varianza constante e independencia. Para este análisis se toman en cuenta los gráficos mostrados en la Figura 4.4, aunque la gráfica de probabilidad normal de la esquina superior izquierda de la imagen tiene cierta forma de S indicando normalidad, el histograma no tiene la forma típica correspondiente a una distribución normal, por lo que es necesario realizar otra prueba de normalidad para comprobar el supuesto. Adicionalmente, en el gráfico de la esquina superior derecha no se observa la presencia o ausencia patrones o embudos de manera clara por lo que también se consideró pertinente realizar una prueba adicional para comprobar el supuesto de varianza constante. Por último, en la esquina inferior derecha se observa que no hay un patrón claro en los residuos y los mismos se fluctúan de manera aleatoria alrededor del cero, por lo que se puede decir que no existe evidencia suficiente para decir que los errores se encuentran relacionados entre si.

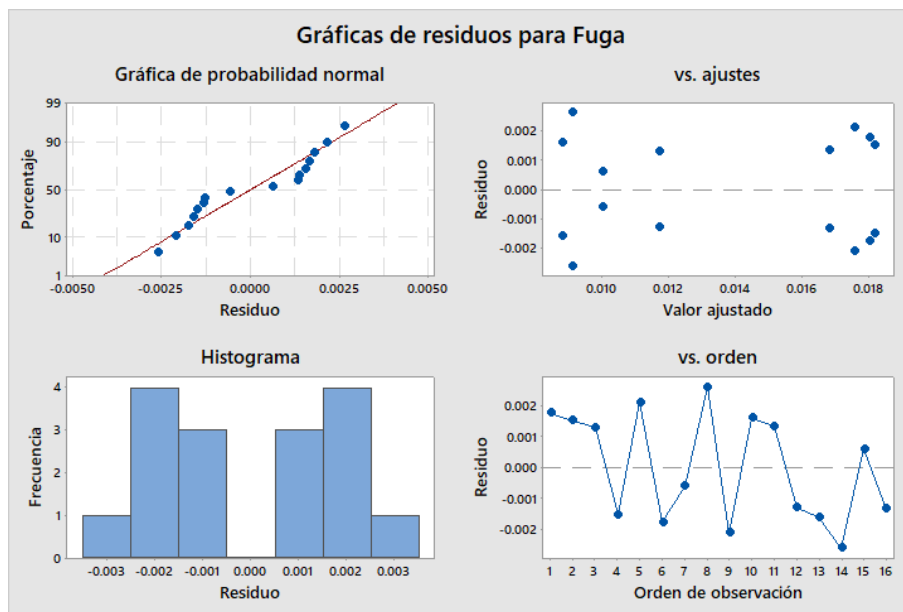


Figura 4.4. Gráficos de los residuos del diseño experimental.

Para comprobar el supuesto de normalidad, se utilizó la prueba de normalidad de Ryan-Joiner, esta prueba calcula la correlación entre los datos y sus puntuaciones normales, similar a la prueba Shapiro-Wilk. Se obtuvo el gráfico de la Figura 4.5. Se observa que se obtuvo un valor RJ de 0.978 muy cercano a 1, adicionalmente el valor p es mayor a 0.100 por lo tanto, se acepta la hipótesis nula de que los residuos del diseño experimental estadístico poseen una distribución normal.

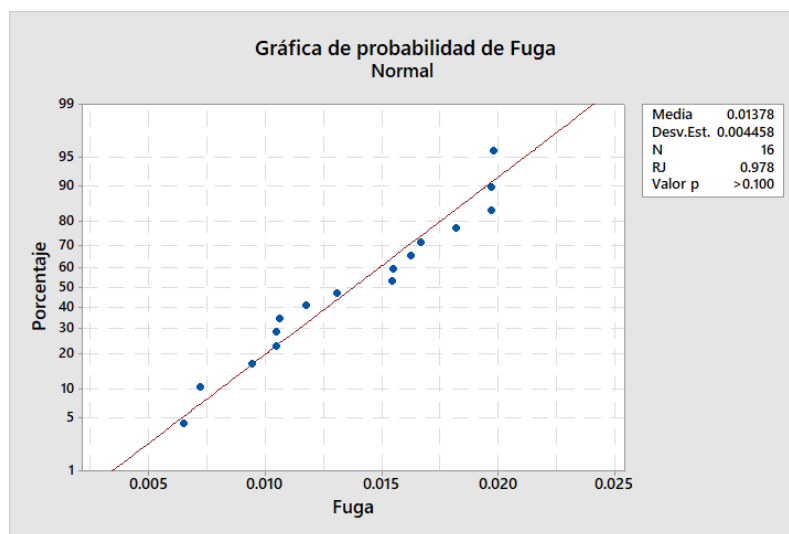


Figura 4.5. Gráfico de la prueba de normalidad Ryan-Joyner.

Esto se confirmó además con una segunda prueba de normalidad, la prueba de Anderson-Darling que en este caso compara la función de distribución acumulada empírica con la distribución que se esperaría si los datos fueran normales. Se obtiene el gráfico observado en la Figura 4.6. Se observa que se obtiene un valor de p de 0.371 mayor a la significancia de 0.05, por lo tanto, nuevamente se acepta la hipótesis nula de que los datos siguen la distribución normal.

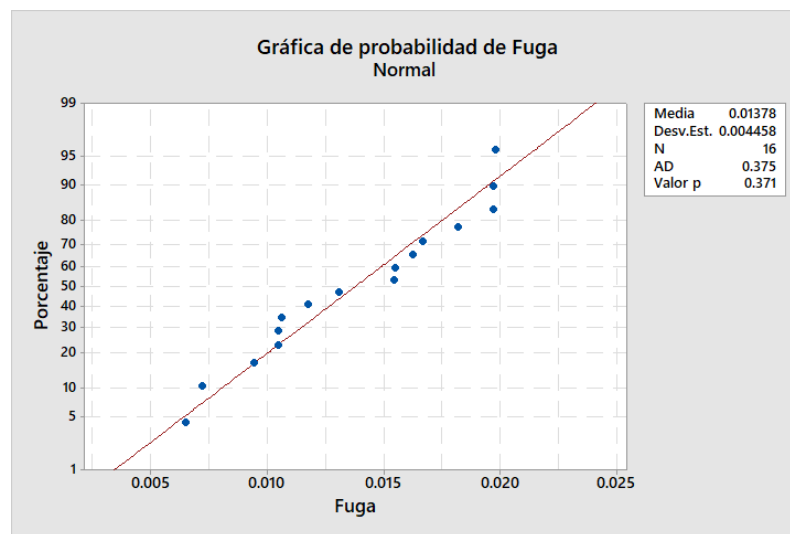


Figura 4.6. Gráfico de la prueba de normalidad Anderson-Darling.

Para comprobar el supuesto de varianza constante se utiliza la prueba correspondiente de minitab, el resultado de la prueba se observa en la Figura 4.7, en este caso el valor p tiene un valor de 0.866 mayor a la significancia de 0.05 por lo que se puede decir que hay suficiente evidencia para aceptar la hipótesis nula de que todas las varianzas son iguales, confirmando el supuesto de varianzas iguales.

Pruebas

Método	Estadística de prueba	Valor p
Comparaciones múltiples	—	0.866
Levene	*	*

Figura 4.7. Test de varianzas iguales para el diseño experimental.

4.4 Modelo obtenido

Por otra parte, el resumen del modelo obtenido se observa en la Figura 4.8, se puede observar que el valor de la desviación estándar S es bastante bajo, en concordancia con lo obtenido en los gráficos residuales. Adicionalmente, el valor de R^2 es mayor a 70%, por lo que se podría decir que el modelo se ajusta de manera aceptable a los datos, sin embargo para el R^2 pronosticado se tiene un valor bastante menor al R^2 , esto lo que indica es que el modelo está sobre ajustado, es decir que hay términos en el mismo que no son importantes para la población, lo que indica que el modelo se ajusta a los datos de la muestra pero tal vez no sea tan útil para realizar predicciones acerca de la población.

Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0.0024232	84.25%	70.46%	36.98%

Figura 4.8. Resumen de modelo obtenido.

Para intentar obtener un modelo que se ajuste mejor a la población, de acuerdo a los resultados obtenidos inicialmente, se recalculó el modelo utilizando esta vez solamente los factores significativos (Tiempo de curado, Adhesivo-Tiempo de Curado, Capa de recubrimiento-Tiempo de curado, Adhesivo-Capa de recubrimiento-Tiempo de Curado), se obtuvo los resultados observados en la Figuras 4.9 y 4.10. Este análisis no cambia la significancia de los factores analizados, se observa que la misma se mantiene y todos los factores poseen un valor de p menor a 0.05.

En el caso del modelo de la Figura 4.10, se observa que la desviación estándar se mantiene bastante baja, el R^2 se reduce respecto al modelo anterior, sin embargo se observa que el R^2 pronosticado aumenta considerablemente, reduciendo la diferencia del mismo con el R^2 , esto es un indicador de que el nuevo modelo no está tan sobre ajustado como el anterior por lo que este modelo podría ser más útil para realizar predicciones de la población, sin embargo es importante tener en cuenta que al

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Modelo	4	0.000241	0.000060	11.70	0.001
Lineal	1	0.000060	0.000060	11.59	0.006
Tiempo de curado	1	0.000060	0.000060	11.59	0.006
Interacciones de 2 términos	2	0.000137	0.000068	13.25	0.001
Adhesivo*Tiempo de curado	1	0.000081	0.000081	15.76	0.002
Capa de recubrimiento*Tiempo de curado	1	0.000055	0.000055	10.74	0.007
Interacciones de 3 términos	1	0.000045	0.000045	8.70	0.013
Adhesivo*Capa de recubrimiento*Tiempo de curado	1	0.000045	0.000045	8.70	0.013
Error	11	0.000057	0.000005		
Falta de ajuste	3	0.000010	0.000003	0.56	0.659
Error puro	8	0.000047	0.000006		
Total	15	0.000298			

Figura 4.9. Resultados de análisis de varianza para el diseño factorial reducido.

eliminar los factores capa de recubrimiento y adhesivo, y la interacción entre esos dos factores del modelo, el resultado es un modelo no jerárquico, por lo que puede resultar un poco arriesgado utilizar este modelo.

Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0.0022715	80.96%	74.04%	59.73%

Figura 4.10. Resumen de modelo reducido obtenido.

Al ser este un modelo no jerárquico, otro punto a analizar sería la multicolinealidad, es importante analizarla dado que una multicolinealidad alta podría incrementar la varianza de los coeficientes de regresión. Para analizar esto se debe tomar en cuenta el VIF o factor de inflación de varianza, en la Figura 4.11 se observa el mismo, en este caso todos los factores VIF del modelo tienen un valor de 1, lo que indica que no hay multicolinealidad.

Coefficientes codificados

Término	Efecto	Coef	EE del coef.	Valor T
Constante		0.013778	0.000568	24.26
Tiempo de curado	-0.003867	-0.001934	0.000568	-3.41
Adhesivo*Tiempo de curado	-0.004508	-0.002254	0.000568	-3.97
Capa de recubrimiento*Tiempo de curado	-0.003721	-0.001861	0.000568	-3.28
Adhesivo*Capa de recubrimiento*Tiempo de curado	0.003350	0.001675	0.000568	2.95

Término	Valor p	FIV
Constante	0.000	
Tiempo de curado	0.006	1.00
Adhesivo*Tiempo de curado	0.002	1.00
Capa de recubrimiento*Tiempo de curado	0.007	1.00
Adhesivo*Capa de recubrimiento*Tiempo de curado	0.013	1.00

Figura 4.11. Factor de inflación de varianza para el modelo reducido.

4.5 Selección de combinación que genera mejores resultados

Según los resultados obtenidos, se debe seleccionar la combinación de factores que da un mejor resultado, en este caso como lo que se desea es que la unión de los componentes tenga un aporte bajo en el resultado de la prueba de inspección a implementar, se debe determinar cual es la combinación de factores que resulta en una menor fuga.

En la Figura 4.12 se observa el gráfico de cubo para el diseño factorial que muestra la relación entre los factores y la respuesta. Se observa que cada esquina del cubo posee la media ajustada para todas las combinaciones. Se puede ver que la combinación que produce el resultado más bajo de 0.00881 psi corresponde a un tiempo de curado de 10 segundos por lado, el adhesivo B y utilizando la capa o cono de recubrimiento, esto coincide con lo esperado ya que como se explicó anteriormente, la capa de recubrimiento evita la formación de canales sin adhesivo en la unión y por lo tanto reduce la fuga.

Adicionalmente, el tiempo de curado más alto garantiza la correcta solidificación del adhesivo y la adhesión de los componentes evitando movimientos entre las partes o uniones débiles que causen fugas. De hecho, se observa que las combinaciones de factores que poseen un tiempo de curado de 10 segundos por lado, tienen medias menores a aquellas que tienen el tiempo de 5 segundos de curado por lado, lo cual

coincide también con el hecho de que el único factor que por si solo tiene un efecto en la fuga es el tiempo de curado según se explicó anteriormente.

Aunque se sabe que ambos adhesivos son similares, el adhesivo B tiene una mayor facilidad para el curado de áreas expuestas, y al poseer también un foto iniciador es más sensible a la energía radiante que el adhesivo A, lo cual podría resultar en un mejor curado del mismo. Aunque el adhesivo por si solo no es un factor significativo en el resultado, su interacción con los demás factores si lo es, y de nuevo, las medias de los resultados en los que se uso el adhesivo B son menores que aquellas en las que se usó el adhesivo A, indicando que el adhesivo B da mejores resultados.

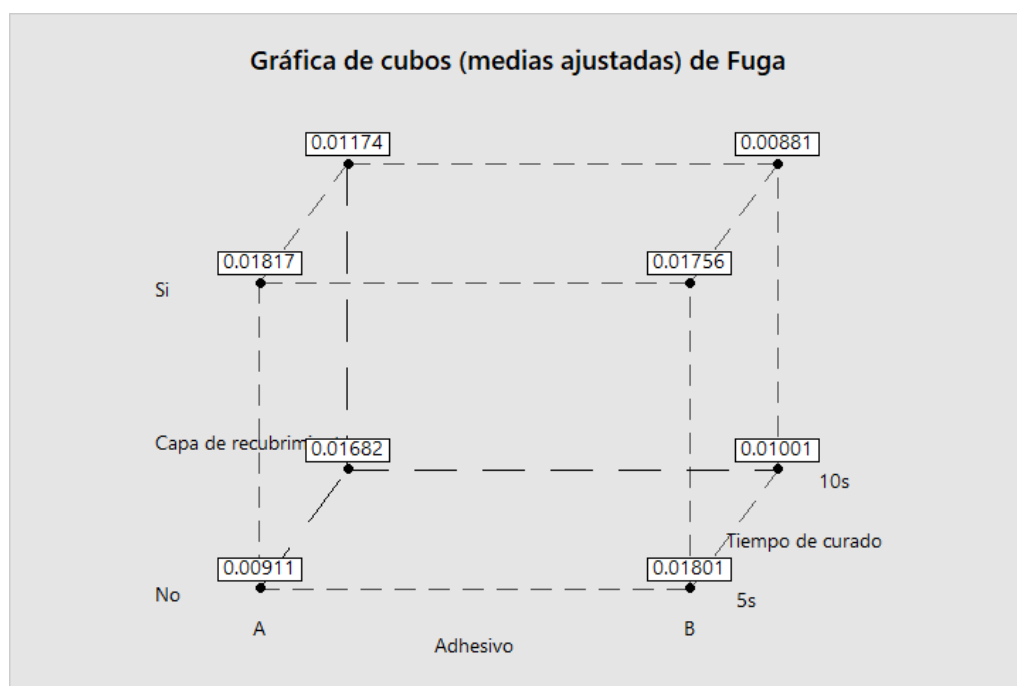


Figura 4.12. Gráfica de Cubo para el diseño factorial completo desarrollado

Por otra parte, al analizar la combinación que produjo el resultado de la media más alta de 0.01817 psi se observa que corresponde a la interacción entre el adhesivo A, la capa de recubrimiento presente y el tiempo de curado de 5 segundos por lado. Difiere un poco a lo esperado dado que se esperaba que la fuga fuera mayor en ausencia de la capa de recubrimiento, sin embargo esto podría deberse a que durante el desarrollo del experimento se observó que la muestra #4 correspondiente a una de las muestras con esta interacción presentó burbujas en la zona de la unión que

pueden haber afectado el resultado de la prueba, la muestra 4 se puede observar en la Figura 4.13



Figura 4.13. Muestra #4 con presencia de burbujas en la unión de los componentes

4.6 Validación de la corrida con mejores resultados.

Posteriormente, para validar el resultado obtenido, se realizó una corrida de validación para la combinación que presentó el mejor resultado, es decir la combinación de 10 segundos de curado por lado, con capa de recubrimiento presente y utilizando el adhesivo B. Para esta corrida de validación se tomaron 7 muestras adicionales, dados los recursos brindados por la empresa, los resultados se muestran en el Apéndice A, en el Cuadro A.2.

Al procesar los datos en minitab, se utilizó el análisis de t de una muestra. Inicialmente, se debe verificar el poder estadístico de esta prueba, para determinar si el tamaño de la muestra utilizado dará resultados confiables, para esto se debe definir el tamaño de la muestra, que en este caso es 7 y la diferencia aceptable, que en este caso se toma como 0.002923 psi que es la diferencia entre la combinación de factores que dio el resultado más bajo de fuga y la segunda combinación de factores con la fuga más baja. Se obtiene el resultado que se observa en la Figura 4.14, en la misma se ve que el valor de poder corresponde a un 0.838, es decir un 83.8% de probabilidad de que la prueba detecte una diferencia en las muestras si existiera alguna, lo cual

es aceptable ya que generalmente se utiliza un 0.8, por lo tanto este resultado es un indicador de que el tamaño de muestra es suficiente y se puede utilizar t de una muestra para analizar los resultados.

Potencia y tamaño de la muestra

Prueba t de 1 muestra
 Probando la media = nula (vs. ≠ nula)
 Calculando la potencia para la media = nulo + diferencia
 $\alpha = 0.05$ Desviación estándar asumida = 0.002181

Resultados

Diferencia	Tamaño de la muestra	Potencia
0.002923	7	0.838005

Figura 4.14. Poder estadístico para un análisis t de una muestra de tamaño 7.

Al procesar los datos experimentales obtenidos para las 7 muestras utilizando la prueba t de una muestra, se obtienen los resultados de la Figura 4.15, inicialmente en los estadísticos descriptivos se observa que la muestra tiene un promedio de 0.009074 psi lo cual se mantiene como la media más baja en comparación con las demás combinaciones de factores posibles. Se tiene una desviación estándar baja indicando que los valores de la muestra se encuentran cerca de la media. Adicionalmente para determinar si hay una diferencia significativa entre los resultados de las muestras de la corrida de validación y la media de las corridas iniciales que corresponde a 0.00881 psi y determinar la repetibilidad del proceso se define que la hipótesis nula según se observa en la misma Figura. El valor p obtenido en este caso es mayor a la significancia de 0.05, por lo tanto no existe suficiente evidencia estadística para decir que la diferencia entre media de la población y la media de 0.00881 psi obtenida es estadísticamente significativa, por lo que queda validado que la combinación de los factores en la cual se utilizan 10 segundos de curado ultravioleta por lado, capa de recubrimiento presente y adhesivo B produce resultados de fuga de presión repetibles bajos, por lo que se determinan las mismas como las condiciones a utilizar en el proceso de inspección.

T de una muestra: Resultado

Estadísticas descriptivas

N	Media	Desv.Est.	Error estándar de la media	IC de 95% para μ
7	0.009074	0.002180	0.000824	(0.007058; 0.011089)

μ : media de Resultado

Prueba

Hipótesis nula $H_0: \mu = 0.00881$
 Hipótesis alterna $H_1: \mu \neq 0.00881$

Valor T	Valor p
0.32	0.760

Figura 4.15. Resultado prueba t de una muestra para la validación de la corrida más favorable.

Por otra parte, para tener mayor seguridad en los resultados obtenidos, se comprueba la normalidad de los datos mediante la prueba de Anderson - Darling, el resultado se presenta en la Figura 4.16, se obtiene un valor de p de 0.654 mayor a la significancia de 0.05 por lo cual se acepta la hipótesis nula de que los datos siguen una distribución normal.

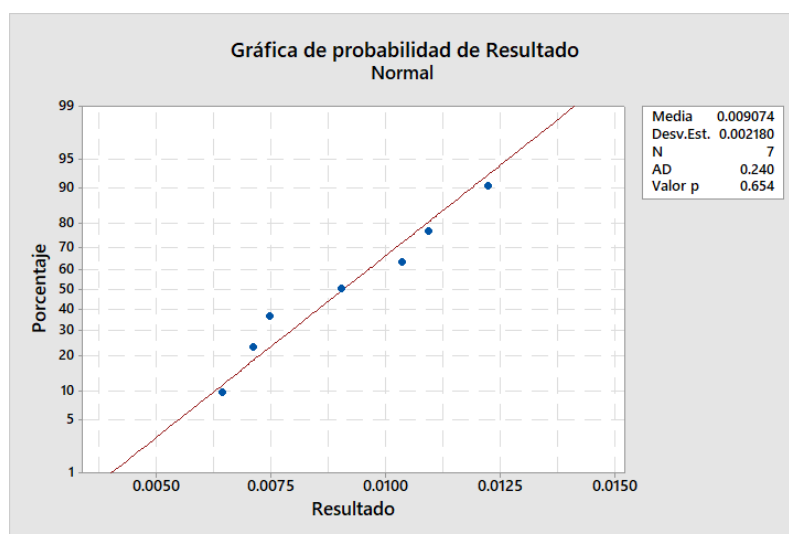


Figura 4.16. Gráfico de prueba de normalidad Anderson-Darling para la repetición de validación.

Adicionalmente, para determinar si hay datos atípicos que afecten el resultado del análisis, se utiliza el diagrama de caja que se muestra en la Figura 4.17, no hay datos que se encuentren fuera de la caja, por lo tanto no hay presencia de valores atípicos que afecten el resultado del análisis.

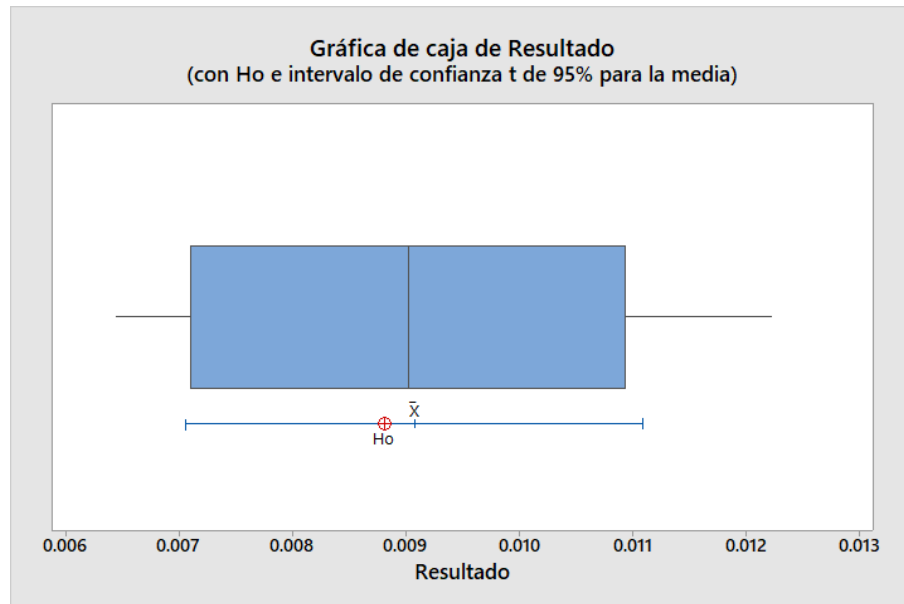


Figura 4.17. Diagrama de caja para la validación de la corrida con mejores resultados.

En conclusión se definen las condiciones de aplicación de adhesivo en las cuales se utiliza como tiempo de curado 10 segundos, con capa de recubrimiento presente y utilizando el el adhesivo B como ideales para el proceso de inspección del cable, dado que estas condiciones producen un menor valor de fuga de presión reduciendo la posibilidad de un efecto negativo en la inspección en el que se rechace el cable por una alta fuga cuando en realidad esta se encuentra en el punto de adhesión entre el cable y el conector.

CAPÍTULO 5: PROCEDIMIENTO DE INSPECCIÓN

El último objetivo de este proyecto consistió en documentar el procedimiento de inspección a ser utilizado en la inspección del cable que se utiliza como materia prima en la fabricación de un catéter de crioblación. La creación del procedimiento se realizó de acuerdo con las normas y procedimientos establecidas y aprobadas por la empresa en la cual se desarrolló el proyecto.

El cable que se va a inspeccionar funciona como el medio de transporte para el fluido frío que utiliza el catéter para efectuar la crioblación. Dado que el cable será sometido a cambios bruscos de temperatura y transporta un fluido que puede representar una amenaza para el funcionamiento del catéter o incluso el paciente, este material debe ser inspeccionado para garantizar que no posee fugas por donde el fluido pueda escaparse y que los cambios de temperatura o estrés mecánico no generan una afectación en el material que cause el deterioro del mismo resultando también en fugas.

Para poder crear el procedimiento y ejecutar todas las actividades relacionadas al mismo, fue necesario realizar entrenamientos específicos de la empresa en los cuales se detallaron todos los pasos a seguir para crear este tipo de documentación así como el contenido, técnicas de documentación y formato que la misma debe tener para que se encuentre en cumplimiento con el sistema de calidad de la empresa.

El procedimiento de inspección creado corresponde a un documento clasificado como documento de manufactura, ya que describe cómo tareas y operaciones específicas de la inspección se deben llevar a cabo. Dentro de la clasificación de documento de manufactura se sub-clasifica como procedimiento de inspección, ya que este documento contiene instrucciones para determinar la aceptación de materiales. Adicionalmente, es un documento entrenable, es decir, aquellos operadores que vayan a realizar la inspección deben contar con evidencia de que se encuentran entrenados y por lo tanto conocen el procedimiento de inspección creado.

5.1 Estilo de documentación

Una vez establecida la categoría del documento, se siguieron las pautas de formato establecidas en la empresa para la creación del procedimiento.

Las pautas incluyen la tipografía que se debe utilizar, la magnitud de los márgenes del documento, el tamaño de la letra, en qué casos es necesario resaltar las secciones del documento, el tipo de numeración a utilizar entre otros detalles.

Adicionalmente, es necesario que se incluyan herramientas que permitan obtener una mejor comprensión de las instrucciones, como por ejemplo, se deben incluir dibujos, figuras, diagramas de flujo o fotografías cuando aplique. Se instruye además que estas ayudas deben colocarse entre en el texto, donde se necesiten y no al final del documento como anexos.

La estructura del documento debe incluir el título principal, subtítulos y bloques que se refieren a las secciones de texto con las instrucciones, además anexos según sea requerido.

Por el tipo de documento, el mismo debe contener de acuerdo a las pautas de la empresa al menos secciones que estén dedicadas al propósito del documento, documentos aplicables o de referencia, equipo y materiales requeridos, definiciones aplicables al documento, configuraciones previas de equipos o muestras, paso a paso de todas las acciones y una sección que indique cómo realizar el mantenimiento de registros aplicable al proceso.

Para facilitar el proceso de creación de este tipo de documentación la empresa cuenta con plantillas ya configuradas con las secciones y formatos requeridos, el uso de estas plantillas es de carácter obligatorio.

5.2 Creación del procedimiento

Al ser el procedimiento de inspección un documento controlado, debió ser registrado en el sistema de documentación de la empresa, en este sistema se guardan todas las versiones de los documentos existentes, las modificaciones y las razones

fundamentales de cambios realizados, así como también se registra el tipo de documento, el contexto, el formato, la fecha de creación, el autor, el sitio de uso, si es o no es un documento entrenable, el contenido principal, los archivos adjuntos, quienes aprobaron el documento y cuándo se aprobó entre otras características. En este sistema además es donde los aprobadores correspondientes revisan el documento y proveen retroalimentación en caso de que sea necesario realizar algún cambio, o si no hay retroalimentación aprueban el documento para su uso previsto.

Al crear el documento, al mismo se le genera una identificación numérica única que permite agregar trazabilidad al mismo, esta identificación se utiliza posteriormente como referencia en otros documentos relevantes. Al documento creado se le colocaron los atributos correspondientes del estado del documento, en este caso documento nuevo, el formato, el tipo, el sitio de uso y los demás ya descritos. Una vez creado el documento en el sistema, se procedió a generar el contenido del documento en si, utilizando la plantilla correspondiente y siguiendo las pautas ya descritas.

5.3 Contenido del Procedimiento

Para el contenido del procedimiento fue necesario generar diferentes borradores y trabajar en conjunto con el equipo de inspectores, departamento de seguridad, microbiología entre otros para asegurar que el contenido cumpliera no solo con las pautas establecidas sino también que siguiera las buenas prácticas de documentación, que incluyen que la información contenida en el documento debe ser:

- **Legible:** Esto garantiza que la información puede ser leída y comprendida por cualquier persona, y que no hay dudas acerca de palabras, letras, números o alguna simbología utilizada.
- **Completa:** No deben existir espacios en blanco, todos los espacios deben contener la información necesaria o estar cerrados con "N/A" si no aplican para el tipo de documento.
- **Precisa:** Esto se refiere a que la información es completa, verificable y verdadera.

- **Clara:** No hay ambigüedad en las instrucciones por lo que no existe lugar para confusiones.

Otro punto importante a considerar es que el procedimiento debió generarse tanto en inglés como en español, esto es un requerimiento de la empresa dada su internacionalidad. Los primeros borradores creados fueron solamente en inglés y una vez el procedimiento se encontró más completo, se realizó la respectiva traducción al español.

Primeramente se completó la sección del propósito del documento, en la cual se registró que el procedimiento tiene como fin definir las instrucciones para llevar a cabo la inspección para el material correspondiente. Posteriormente se referencia todos los posibles documentos aplicables, entre los cuales se incluyen los planos del material a inspeccionar, procedimientos generales de la empresa, como el del laboratorio en el cual se realizan las inspecciones, referencias a los formularios de recolección de datos y resultados aplicables, instrucciones de uso para los equipos requeridos, documentación de validación del proceso de inspección, referencias para documentos de seguridad que incluyen el manejo adecuado de químicos, entre otros.

Posteriormente, se realizó un mapeo de todos los equipos, suministros y materiales que son necesarios para llevar a cabo la inspección y todos estos se registraron en la respectiva sección con su identificación correspondiente. Esta lista de materiales y equipos incluyen los equipos previamente validados en el capítulo 3, entre otros como cronómetros, baños maría, *fixtures* o accesorios de todo tipo que facilitan la inspección, mandriles, adhesivos, conectores, químicos e incluso toallas de limpieza, guantes anticorte, guantes aislantes y alcohol.

Para este procedimiento no hay definiciones específicas, ya que todos los términos utilizados se encuentran definidos dentro del glosario aprobado de la empresa, por lo que solamente se referencia dicho glosario en la sección.

5.3.1 Seguridad

En la sección de seguridad del procedimiento se crearon instrucciones, junto con

el soporte del departamento de seguridad, para garantizar el bienestar de los operadores. Entre estas instrucciones se encuentran consultar el procedimiento de manejo de químicos de la empresa antes de utilizarlos, revisar las hojas de seguridad de los químicos para identificar posibles peligros, y se indica además que se debe utilizar las herramientas de seguridad correspondientes para el uso de la lámpara de rayos ultravioleta, en este caso el *fixture* de curado.

Adicionalmente, una sección de la inspección incluye el uso de un químico refrigerante que se encuentra a una temperatura considerablemente baja, por lo que se instruye que para esta sección es necesario utilizar el equipo de protección personal correspondiente, como guantes aislantes. Para preparar las muestras es necesario utilizar elementos afilados que presentan un riesgo de corte para el operador, por lo que se incluyen instrucciones que indica que se requiere el uso de guantes anticorte.

5.3.2 Preparación de las muestras

En esta sección se encuentran las instrucciones para preparar las muestras que serán posteriormente inspeccionadas, así como la cantidad de muestras que deben prepararse. Estas muestras se preparan de la misma manera que las muestras que se utilizaron para el análisis del efecto de factores del capítulo 4, adhiriendo con adhesivo de curado ultravioleta la sección correspondiente del cable al conector, utilizando el adhesivo, el tipo de aplicación y el tiempo de curado establecidos anteriormente mediante el análisis del Capítulo 4.

La preparación de las muestras también incluye una prueba de fuga inicial- o base para garantizar que la unión de los materiales se efectuara de manera adecuada, de manera que no se vea afectado el resultado de la inspección posterior al tratamiento térmico y mecánico al que deben someterse las muestras.

5.3.3 Prueba de fugas

Las instrucciones creadas para la prueba de fugas incluyen el uso de recetas con sus parámetros previamente establecidos, como presión de prueba, tiempo de llenado, tiempo de asentamiento, tiempo de prueba, límites de fuga y demás.

Además, se colocaron instrucciones para configurar correctamente el equipo para su uso en la inspección y detalles acerca de los resultados esperados de la prueba, sobre cómo conectar las muestras y cómo ejecutar la prueba de fugas en sí, además se indica el criterio de aceptación a utilizar y qué hacer en caso de que alguna muestra falle la prueba preliminar que se realiza cuando las mismas son preparadas.

5.3.4 Configuración de equipos

En esta sección se detallaron las instrucciones para configurar los equipos que se utilizan en los tratamientos térmicos y mecánicos que deben sobrellevar las muestras. Estos equipos incluyen baños maría y baño frío. Se indica la temperatura a la cual deben encontrarse configurados, así como el fluido que se debe utilizar en cada equipo para alcanzar las temperaturas deseadas y la cantidad de fluido que se debe utilizar para asegurar que las muestras se encuentren sumergidas a la altura definida.

5.3.5 Tratamiento Térmico

Para someter las muestras al tratamiento térmico, es necesario utilizar una serie de herramientas, accesorios y suministros que permiten que de una manera eficiente las muestras se ingresen a los equipos para sufrir el choque térmico, instrucciones para el uso de esos elementos se incluyeron en esta sección del procedimiento.

Se incluyeron también instrucciones para verificar que los equipos se encuentren en el rango de temperatura definida y de como sumergir las muestras en los fluidos, indicando el tiempo que las muestras deben estar en cada fluido. De manera que inicialmente las muestras se colocan en el baño frío que se encuentra a temperaturas bajo cero por varios minutos para posteriormente ser sumergidas en el baño maría que se encuentra a una temperatura más alta, por encima de la temperatura ambiente por algunos segundos. Luego, las muestras se vuelven a ingresar al baño frío y al baño maría para un total de cuatro ciclos fríos y calientes. Una vez sometidas las muestras al tratamiento térmico, pasan al tratamiento mecánico.

5.3.6 Tratamiento Mecánico

El tratamiento mecánico que se instruye se debe llevar a cabo en el procedimiento consiste en pasar las muestras por un *fixture* que está diseñado de manera que posee canales a ciertos ángulos de curvatura. Las muestras se pasan por dichos canales de manera que sufren un estrés mecánico en el cual son dobladas. Las muestras deben ser colocadas de una manera específica en el *fixture* y solo debe pasar por la curvatura una sección de la muestra según se muestra en la figura 5.1, las instrucciones correspondientes para ejecutar este paso de manera adecuada se incluyeron en el procedimiento.

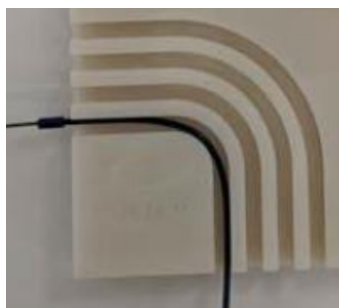


Figura 5.1. Colocación de la muestra en el *fixture* de tratamiento mecánico.

Posterior al tratamiento mecánico, se indicó que las muestras deben someterse nuevamente a un ciclo de tratamiento térmico, y luego mecánico de nuevo, de manera que en total se efectúan 16 tratamientos térmicos y 4 tratamientos mecánicos en total, esto se puede visualizar en la Figura 5.2. Incluir esta figura en el procedimiento de inspección creado podría mejorar el entendimiento de los operadores, ya que esta parte puede resultar confusa. Sin embargo, la imagen no se generó hasta una vez liberado el procedimiento de inspección, por lo que se recomienda incluirla en una futura versión del procedimiento como una mejora del mismo.

Una vez finalizados todos los ciclos, se instruye en el procedimiento que las muestras deben ser sometidas a la prueba de fugas, el resultado de esta prueba de fugas final es el que indica si el lote de material es aceptado para su uso en producción o si por el contrario se rechaza. Esto se determina de manera que la fuga de las muestras debe ser menor a un parámetro establecido.

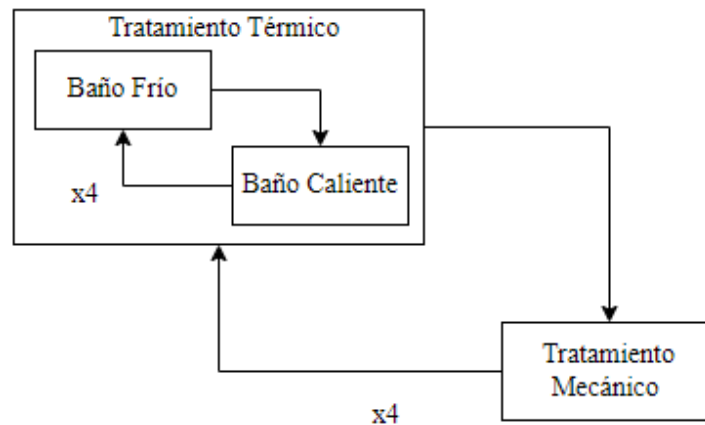


Figura 5.2. Ciclos de tratamiento térmico y mecánico de las muestras.

5.3.7 Mantenimiento de registros

Finalmente, en la sección de mantenimiento de registros del procedimiento se instruye que se debe tener registrada la siguiente información del lote de material inspeccionado: el nombre y dirección del proveedor, el número de parte del material inspeccionado y su descripción, el número de lote, la cantidad del lote, el reporte completo de la inspección y la declaración de cumplimiento de requisitos del material según los resultados de la inspección y además se referencia el procedimiento de control de registros de calidad que debe seguirse al registrar estos resultados.

5.4 Pre-aprobación y Aprobación del Procedimiento

Una vez completado el documento del procedimiento de inspección, el mismo debió someterse a las aprobaciones correspondientes en el sistema de documentación de la empresa. Inicialmente, el procedimiento se colocó en un estado de pre-producción dado que aún se requería completar otras actividades relacionadas al establecimiento de la inspección para el material. Adicionalmente, para esta primera revisión solamente se sometió el borrador del procedimiento en inglés. Este borrador debió ser aprobado por representantes de los departamentos de compras, entrenamientos, expertos del producto y por el supervisor del laboratorio en el cual se realizan las

inspecciones de los materiales.

Al ser aprobado el procedimiento en pre-producción fue posible subir esta primer versión al sistema de entrenamientos de la empresa para que los técnicos encargados de efectuar las inspecciones pudieran familiarizarse con el proceso de inspección de este cable.

Al completarse las demás actividades pendientes, se creó una versión actualizada del procedimiento, la cual se sometió a revisión para pasar su estado a producción. La versión del procedimiento contiene su respectiva traducción al español, y adicionalmente, por requerimiento del departamento de microbiología se agregó una nota clarificadora que indica que el fluido utilizado en el baño maría para el ciclo térmico, debe ser desechado al finalizar la inspección para evitar la proliferación de bacterias en el laboratorio.

Esta nueva versión del procedimiento fue aprobada por los representantes mencionados anteriormente y adicionalmente se aprobó por un miembro del departamento de asuntos regulatorios, que garantiza que el procedimiento se encuentre en cumplimiento con los reglamentos de la empresa y las normativas que la misma sigue.

Una vez aprobado el procedimiento el mismo pasa a un estado de producción, lo que permite que el procedimiento se utilice en la inspección del material, finalizando con las actividades definidas en el alcance de esta práctica dirigida.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- ☞ Se concluye de acuerdo a los resultados obtenidos en la validación que el *fixture* de seguridad de la lámpara UV cumple con todos los requisitos para ser utilizado en la inspección del material, por lo que se considera un equipo completamente validado para su uso previsto.
- ☞ De acuerdo a los resultados obtenidos de las calibraciones se concluye que los equipos lámpara UV y *leak tester* se encuentran dentro de la tolerancia establecida para su uso en el proceso de inspección.
- ☞ Se concluye que las calibraciones de los equipos lámpara UV y *leak tester* poseen una incertidumbre aceptable dado que no causa impacto en la operación del proceso en el cual serán utilizados, porque en todos los casos la incertidumbre asociada a la calibración es menor a la tolerancia de la misma.
- ☞ De acuerdo a los resultados de la validación de los equipos lámpara UV y *leak tester* que indican que los equipos aprobaron todas las pruebas a las que fueron sometidos, se concluye que ambos equipos cumplen con los requerimientos necesarios para ser utilizados en la inspección del material, por lo que se consideran equipos completamente validados para su uso previsto.
- ☞ Según los resultados obtenidos la combinación que genera los mejores resultados, es decir, produce una media de fuga más baja corresponde a en la que se utiliza como tiempo de curado 10 segundos por lado, el adhesivo B y usando la capa de recubrimiento
- ☞ Se concluye que los resultados de la corrida que provee los mejores resultados son repetibles, ya que en su validación se obtiene un valor $p = 0.760$ mayor a la significancia de 0.05 por lo que la media de la población y la media obtenida de 0.00881 psi no son significativamente diferentes.
- ☞ Se concluye que no existen datos atípicos asociados a la validación de la corrida que generó los mejores resultados de fuga ya que todos los datos se encuentran dentro del intervalo establecido de acuerdo al 95% de confianza definido.

- ☞ Al ser aprobado por los representantes respectivos y liberado para producción el procedimiento de inspección, se concluye que este cumple con los requerimientos y normativas aprobadas de la empresa para ser utilizado en la inspección del cable utilizado en la manufactura del catéter de crioablación.
- ☞ Se recomienda realizar una investigación para determinar porqué el error de calibración del cronómetro de la lámpara tiende a la alta al aumentar el tiempo medido.
- ☞ Se recomienda modificar el procedimiento aprobado de calibración de flujo para el *leak tester* de la empresa para incluir una verificación de precisión de medida de flujo.
- ☞ Se recomienda realizar un análisis estadístico en el que se determine el efecto de la presencia de burbujas en la unión de adhesivo entre el conector y el cable en el resultado de la prueba de fugas.
- ☞ Se recomienda incluir en una futura versión del procedimiento de inspección un diagrama que indique el orden de los ciclos de inspección de manera que el entendimiento de los operadores respecto a dichos ciclos térmicos y mecánicos aumente, dado que esta parte es la que puede generar más confusión.

NOMENCLATURA

Acrónimos

sccm Centímetros cúbicos estándar por minuto sccm

UV Ultravioleta

Mayúsculas

A Se refiere al adhesivo A

B Se refiere al adhesivo B

K Coeficiente de confiabilidad adim

R Coeficiente de determinación adim

Minúsculas

u Se refiere a la incertidumbre

BIBLIOGRAFÍA

- Acevedo, J., Saldarriaga, N., y García, J. (2015). Protocolos para validación de tecnología médica. *Revista Ingeniería Biomédica*, 9:145–151.
- Barquero, M. (2019). 436 diferentes dispositivos médicos salen de costa rica para pacientes de todo el mundo. *La Nación*.
- Boston Scientific (2022). The polarx cryoballoon system. *Boston Scientific*. <https://www.bostonscientific.com/en-EU/medical-specialties/electrophysiology/arrhythmias/single-shot-ablation/polarx-cryoballoon.html>.
- Chaveco, Y. (2014). La documentación como un requisito para la calidad de los equipos médicos. *Universidad, Ciencia y Tecnología*, 18:27–37.
- ChinaMed Device (2019). China medical device regulations – an overview. *ChinaMed Device*. Accesado el 8 de Octubre de 2022 mediante: <https://chinameddevice.com/medical-device-regulations-in-china/:text=All%20medical%20devices%20must%20be,packaging%2C%20and%20labels%2C%20etc>.
- Chiva, J. (2014). *METODOLOGÍA Y CALIBRACIÓN DE VARIABLES DE CONTROL UTILIZADAS EN SISTEMAS NAVALES E INDUSTRIALES*. Universitat Politècnica de Catalunya.
- COMEX (2022). *Análisis sobre la evolución del comercio exterior e IED en Costa Rica: En 2021*. COMEX.
- Corella, B. (2017). *Validación estadística de los procesos de formado y remachado en una línea de producción de dispositivos médicos utilizados en la remoción de pólipos*. Universidad de Costa Rica.
- Directiva de Dispositivos Médicos MDD (2017). *REGLAMENTO (UE) 2017/745 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO*. Unión Europea.

- Dong, W., Gu, X., Han, J., y You, L. (2021). Universal adhesives- different curing methods and applications. *ICGEC*.
- Durán, J., Baptiste, G., y Brugada, P. (2011). Crioablación de venas pulmonares con catéter balón. *Cardiocore*, 46.
- Enríquez, N., Álvarez, Y., Martínez, D. M., Pérez, A., y Lemgruber, A. (2016). Situación de la regulación de los dispositivos médicos en la región de las américas. *Pan American Journal of Public Health*, 39.
- Food & Drug Administration (2020a). Classify your medical device. *U.S Food & Drug Administration*. <https://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/classify-your-medical-device>.
- Food & Drug Administration (2020b). Overview of device regulation. *U.S Food & Drug Administration*. <https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/overview-device-regulation>.
- Fuller, H. (2021). Adhesive drying & curing - what's the difference. *Apollo*.
- Gobierno de Costa Rica (2021). Costa rica, segundo país en américa latina en exportaciones de dispositivos médicos. *Presidencia de la República*. <https://www.presidencia.go.cr/comunicados/2021/03/costa-rica-segundo-pais-en-america-latina-en-exportaciones-de-dispositivos-medicos/>.
- Gonzalez, J., Levinstein, M., y Brugada, P. (2016). Crioablación: aplicaciones clínicas en la electrofisiología cardiaca a partir de sus bases biofísicas. *Archivos de Cardiología de México*, 86:41–50.
- Harus, L., Cai, M., Kawashima, K., y Kagawa, T. (2005). Characteristics of leak detection based on differential pressure measurement. *Proceedings of the JFPS International Symposium on Fluid Power*, pp. 315–321.
- Henkel (2022). Medical devices. *Henkel Adhesives*. <https://www.henkel-adhesives.com/cr/en/industries/medical/medical-devices.html>.

- International Organization for Standardization ISO (2015). *Quality Management Systems - Requirements*. International Organization for Standardization ISO.
- International Organization for Standardization ISO (2016). *ISO 13485:2016 - Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*. ISO.
- International Organization for Standardization ISO (2013). *ISO 10555-1:2013: Intravascular catheters — Sterile and single-use catheters*. International Organization for Standardization ISO.
- Lutz, B. (2012). Metrology musings: Measurement uncertainty for anyone. *AASHTO re:source*.
- Melo, O., López, L. A., y Melo, S. (2020). *Diseño de Experimentos Métodos y Aplicaciones*. Universidad Nacional de Colombia, segunda edición.
- Muñoz, M. F. L. y Ramirez, L. (2018). Técnicas de caracterización superficial. situación y necesidades de la industria de dispositivos médicos en costa rica. *Ingeniería*, 28:80–95.
- Organización Mundial del Comercio (2021). El comercio de productos médicos en el contexto de la lucha contra la covid-19: Evolución en 2020. *Organización Mundial del Comercio*.
- Organización Panamericana de la Salud (2022). Dispositivos médicos. *Organización Panamericana de la Salud*. <https://www.paho.org/es/temas/dispositivos-medicos>.
- PROCOMER (2020). Empresas del sector de dispositivos médicos llevan sus tecnologías y capacidades a mercados internacionales. *Procomer Costa Rica*. <https://www.procomer.com/noticia/comprador-internacional-noticia/empresas-del-sector-de-dispositivos-medicos-llevan-sus-tecnologias-y-capacidades-a-mercados-internacionales/>.
- Saga, S. (2021). Physical sensors: Mechanical sensors. *Encyclopedia of Sensors and Biosensors*.

- SGS (2020). Cómo la certificación mdsap puede ayudar a los fabricantes de dispositivos médicos. *Quality Insights*. <https://www.qualityinsights.sgs.com/magazine/qualityinsightsvol4-spanish/mdsap/>.
- Solano, D. (2019). Hitos en la historia de los dispositivos médicos. *Novedades Tecnológicas*.
- Solano, D. (2022). Nanotecnología podría revolucionar el tratamiento de enfermedades oculares. *Actualidad*.
- Vargas, J. J. (2006). La importancia de calibrar. *Servicios Tecnológicos*.

APÉNDICES

A DATOS EXPERIMENTALES

Cuadro A.1. Datos experimentales obtenidos encriptados del experimento factorial 2^3 .

Orden Estándar	Orden de corrida	Adhesivo	Capa de recubrimiento	Tiempo de curado	Fuga de presión (psi)
2	1	B	No	5s	0.0198
11	2	A	Si	5s	0.0197
7	3	A	Si	10s	0.0130
3	4	A	Si	5s	0.0166
4	5	B	Si	5s	0.0197
10	6	B	No	5s	0.0162
14	7	B	No	10s	0.0094
9	8	A	No	5s	0.0117
12	9	B	Si	5s	0.0154
8	10	B	Si	10s	0.0104
13	11	A	No	10s	0.0182
15	12	A	Si	10s	0.0104
16	13	B	Si	10s	0.0072
1	14	A	No	5s	0.0065
6	15	B	No	10s	0.0106
5	16	A	No	10s	0.0155

Cuadro A.2. Datos experimentales encriptados obtenidos de la validación de la corrida con capa de recubrimiento presente, adhesivo B y 10 segundos de curado por lado.

Repetición	Fuga de Presión (psi)
1	0.0064
2	0.0122
3	0.0071
4	0.0109
5	0.0103
6	0.0075
7	0.0090

B MUESTRA DE CÁLCULO

B.1 Cálculo de la incertidumbre de la calibración del cronómetro de la lámpara UV.

$$u_{UV} = \sqrt{\left(\frac{Patron}{2}\right)^2 + \left(\frac{T.respuesta}{\sqrt{3}}\right)^2 + \left(\frac{Resolucion}{2\sqrt{3}}\right)^2} \quad (1)$$

$$u_{UV} = \sqrt{\left(\frac{0.4s}{2}\right)^2 + \left(\frac{0.069s}{\sqrt{3}}\right)^2 + \left(\frac{0.1s}{2\sqrt{3}}\right)^2} \quad (2)$$

$$u_{UV} = \sqrt{0.033s + 0.002s + 0.0004s} \quad (3)$$

$$u_{UV} = \sqrt{0.04} \quad (4)$$

$$u_{UV} = 0.19s \quad (5)$$

$$u_{UV \text{ exp}} = 0.19s \cdot 2 \quad (6)$$

$$u_{UV \text{ exp}} = 0.38s \quad (7)$$

Para obtener la incertidumbre expandida se toma con un $K=2$ para un 95% de confianza. Resultado que se encuentra tabulado en 3.4 fila 4 columna 2. Se utiliza el mismo procedimiento para hallar la incertidumbre de las calibraciones correspondientes al equipo *leak tester*, que se encuentran tabuladas en las tablas 3.10 fila 4, columna 2 y 3.13 y fila 4 columna 2.

