



UNIVERSIDAD CENTRAL
"MARTA ABREU" DE LAS VILLAS



CENTRO DE BIOACTIVOS QUÍMICOS

Tesis presentada para optar por el título de
Máster en Investigación y Desarrollo de Medicamentos



Unidad de
Modelación y
Experimentación
Biofarmacéuticas



***Título: Herramienta de supervisión, monitoreo y
evaluación para la acreditación de
ensayos de bioequivalencia***

Autora: Ing. Belkis Morales Vázquez

Tutores: Dra. C. Mirta E. Cuellar de la Cruz

Dr.C. Miguel Ángel Cabrera Pérez

Asesora: MSc. Amalia María Calvo Alonso

SANTA CLARA
2015



Pensamiento



*Lo que no está documentado es un rumor
y los asesores lo consideran como que no se está haciendo.*

Dr. Ludwig Huber¹

¹Dr. Ludwig Huber: Asesor Jefe para el cumplimiento de la norma ISO/IEC 17025 y Global FDA.



Dedicataria

*A Rey, porque este logro también es de él, y porque no solo lo amo,
sino que lo vivo...*

*A Ernesto, para que le sirva de fuente de inspiración, guía y ejemplo
en el largo camino que le queda por recorrer.*

AF

Agradecimientos

- ☞ *A mi tutora Dra. C. Mirta E. Cuellar de la Cruz, por ser mi guía y brindarme el tiempo y el apoyo necesarios en la realización de este trabajo.*
- ☞ *A mi tutor Dr. Miguel Ángel Cabrera Pérez, por confiar en mí y por sus valiosas sugerencias y acertados aportes durante el desarrollo de este trabajo.*
- ☞ *A mi asesora MSc. Amalia María Calvo Alonso, por sus contribuciones, aclaraciones y orientaciones oportunas.*
- ☞ *A MSc. Mirleida Santos Marcelo, por orientarme en cada paso durante el desarrollo de toda la maestría, su colaboración es determinante en mi enriquecimiento profesional.*
- ☞ *A los profesores que con dedicación, esmero, seriedad, responsabilidad y rigor académico contribuyeron a mi formación.*
- ☞ *A mi esposo, ídolo y ejemplo indudable para mi formación profesional, por su infinita dedicación, por su gran ayuda incondicional y por el inmenso amor que me brinda.*
- ☞ *A mi mamá, por darme la oportunidad de vivir y enseñarme que la perseverancia y el esfuerzo son el camino para lograr objetivos.*
- ☞ *A mi hijo, por premiarme con su cariño, comprensión y constante estímulo.*
- ☞ *A todos los que de una forma u otra me ayudaron a lograr este éxito, mis más profundos agradecimientos.*

R

Resumen



Resumen

Los laboratorios de ensayos que desean demostrar competencias y reconocimiento mutuo con otros laboratorios del mundo, tienen que cumplir con los requisitos que establece la norma ISO/IEC 17025, vigente para acreditar laboratorios. Esta investigación tiene como objetivo establecer una herramienta de supervisión, monitoreo y evaluación, la cual permita determinar el nivel de cumplimiento de la planificación con vistas a lograr la acreditación de los ensayos en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, de acuerdo con la norma NC ISO/IEC 17025: 2006 y las regulaciones del CECMED Reg. No. 39/2004 y Reg. No. 37/2012. En función de lograr este objetivo se realiza, primero, un análisis teórico del tema sobre la base de la literatura clásica actual, y luego se propone una herramienta para la supervisión, monitoreo y evaluación del proceso de acreditación. En la investigación se utilizan herramientas fundamentales de la Ingeniería Industrial, entre las que se pueden mencionar: el método de la Observación Directa y la técnica de Análisis Crítico. Se utilizan, además, herramientas de la calidad: entre las básicas, la Lista de Chequeo; y de gestión, el Diagrama de Red de Actividades y la Técnica de Evaluación y Revisión de Programas. Como resultados se obtiene un mecanismo de control permanente del avance del cumplimiento de las actividades planificadas para la acreditación, conforme a los calendarios previstos y una propuesta de replanificación con vistas a ajustar el cronograma del proceso de acreditación. Esta herramienta puede ser aplicada a otros centros de investigación que necesiten controlar sus proyectos de investigación y desarrollo.



Summary

The trial laboratories that wish to demonstrate competence and mutual recognition with other world laboratories, must fulfil the requirements established by ISO/IEC 17025 norms, effective to accredit laboratories. This research has the objective of establishing a supervision, monitoring and evaluation tool which permits determining the planning fulfilling level, in order of accomplishing the accreditation of the Unit of Biopharmaceutical Modeling and Experimentation trials, according to NC ISO/IEC 17025:2006 norm and CECMED Reg. No. 39/2004 and Reg. No. 37/2012. In order of achieving this objective a topic theoretical analysis on base of the nowadays classic literature is made, and later on a supervision, monitoring and evaluation tool of the accreditation process is proposed. In this research, fundamental tools of Industrial Engineering such as Direct Observation method and Critical Analysis technique are used. Quality tools, such as Checking and Management List, Activities Net Diagram and the Program Revision and Evaluation Technique are also used. As a result a permanent control mechanism of the advance of the planned activities accomplishing for the accreditation is obtained, according to foreseen calendars and a re-planning proposal in order to adjust the accreditation process chronogram. This tool can be applied to other research centers that need to control their researching and development projects.

I

Índice



Índice	Páginas
Introducción	1
Revisión bibliográfica. Acreditación de laboratorios de ensayos	6
1.1- La norma ISO/IEC 17025 como estándar de calidad mundial para los laboratorios de ensayos y calibraciones.....	7
1.2- Sistema de Gestión de la Calidad de los laboratorios según NC ISO/IEC 17025: 2006.....	9
1.3- Sistema de Gestión de la Calidad en los laboratorios biofarmacéuticos	9
1.4- Antecedentes de la Gestión de la Calidad en el laboratorio de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas del Centro de Bioactivos Químicos	13
1.5- Herramientas para la planificación, monitoreo, evaluación y control de proyectos, aplicables al proceso de acreditación.....	13
1.5.1- Planificación. Enfoque de marco lógico	13
1.5.2- Monitoreo, evaluación y control del proyecto.....	15
1.5.2.1- Diferencia entre el monitoreo del proyecto y la evaluación del proyecto	16
1.5.3- Diagramas de redes como instrumentos de control y orden.....	18
1.5.3.1- Diagrama de Flechas	19
1.5.3.2- Técnica de Evaluación y Revisión de Programas	19
1.5.3.2.1- Características principales de las herramientas.....	20
1.6- Proceso de implantación de la norma NC ISO/IEC 17025: 2006 en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas del Centro de Bioactivos Químicos.....	20
1.7- Conclusiones parciales del capítulo.....	23
Capítulo II. Materiales y métodos. Herramienta para el monitoreo, evaluación y control del proceso de acreditación.....	24
2.1- Caracterización del Centro de Bioactivos Químicos. Identificación del objeto de estudio	24
2.2- Ensayos de bioequivalencia en el Centro de Bioactivos Químicos	26
2.2.1- Política de la Calidad del Centro de Bioactivos Químicos	27
2.2.2- Política de la Calidad de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas	27
2.3- Compatibilidad legislativa entre la norma NC ISO/IEC 17025: 2006 y las regulaciones del CECMED Reg. No. 39/2004 y Reg. No. 37/2012	28
2.4- Supervisión, monitoreo y evaluación del proceso de acreditación a través de la Técnica de Evaluación y Revisión de Programas	30
2.4.1- Construcción del Diagrama de Flechas.....	31
2.4.1.1- Secuencia de actividades para el logro de la acreditación.....	33
2.4.2.- Realización de un Análisis PERT	35
2.5- Conclusiones parciales del capítulo.....	40
Capítulo III. Resultados y discusión. Aplicación de la Técnica de Evaluación y Revisión de Programas. Replanificación para la acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas	41
3.1- Evaluación de los tiempos y de la probabilidad de completar el proceso de acreditación a través de la Técnica de Evaluación y Revisión de Programas	41
3.1.1- Gráfico de Gantt que muestra el tiempo de las actividades	49
3.2- Seguimiento y replanificación del proceso de acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas	50



3.3- Conclusiones parciales del capítulo.....	58
Conclusiones	59
Recomendaciones.....	60
Bibliografía	61
Anexo.....	65



Introducción



Introducción

La acreditación de laboratorios juega un papel fundamental, ya que resulta necesario demostrar que en los laboratorios se realizan los ensayos con calidad, para ser aceptados o autorizados por organismos superiores, tanto en el ámbito local, nacional e internacional, así como para que los clientes perciban exactitud en los diagnósticos que se realizan.

La norma ISO²/IEC³ 17025 es el estándar de calidad mundial para los laboratorios de ensayos y calibraciones. Hay dos cláusulas principales en la norma ISO/IEC 17025: requisitos de gestión y requisitos técnicos. Los requisitos de gestión comprenden el funcionamiento y la efectividad del sistema de gestión de calidad en el laboratorio y esta cláusula presenta requisitos similares a los de la norma ISO 9001. Los requisitos técnicos abordan la cualificación de los empleados, la metodología de los ensayos, los equipos y la calidad; y los informes de los resultados de los ensayos y las calibraciones (Huber, 2009).

Los laboratorios de ensayos que pretenden implantar la norma ISO/IEC 17025 observarán los resultados en varias áreas. La principal diferencia entre prácticas recomendadas para ensayos y la acreditación oficial es la cantidad de documentación que es necesario elaborar. No cabe duda de que cualquier laboratorio que se valore emplea personal especializado, comprueba el rendimiento de los equipos empleados para los ensayos y valida los métodos de ensayos. Sin embargo, en muchas ocasiones no se documentan de forma íntegra los resultados de los ensayos. La acreditación ISO/IEC 17025 requiere documentación formal para prácticamente todo (Huber, 2009). Si bien con la certificación se garantiza la satisfacción de los requisitos del Sistema de Gestión, es solo con la Acreditación que se puede demostrar la competencia técnica.

En Cuba, los laboratorios que aspiren a esta condición deben cumplir, además, los criterios de Acreditación y políticas que rigen esta actividad, definidos por el Órgano Nacional de Acreditación de la República de Cuba (ONARC) (Valdés, Díaz & Pérez, 2013). Muchas organizaciones se han propuesto implementar estas experiencias, para así obtener, resultados verdaderamente factibles. Hasta la fecha el país cuenta con 74 laboratorios acreditados, de ellos 27 de Calibración y 47 de Ensayos. Los laboratorios de ensayos acreditados se agrupan por campo de ensayo y se puede decir al respecto que hay de: físico-químico 31, físico-químico

²ISO: *International Organization for Standardization* (Organización Internacional para la Estandarización).

³IEC: *International Electrotechnical Commission* (Comisión Electrotécnica Internacional).

Ambos son organismos internacionales de normalización altamente reconocidos prestigiados a nivel mundial.



espectrometría 1, químico 4, biológico 1, microbiológico 1 y ninguno biofarmacéutico (ONARC, 2014).

La Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas (UMEB) forma parte del Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) y cuenta con una amplia experiencia en el desarrollo de estudios biofarmacéuticos computacionales (*in silico*) y experimentales (*in vitro*, *in situ* e *in vivo*), para la clasificación de fármacos dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico. En la actualidad el laboratorio no cuenta con la imagen crediticia y el desempeño de excelencia necesarios, por su no acreditación, lo cual afecta la seguridad y fiabilidad del servicio prestado a los clientes, e influye de manera negativa en la confiabilidad de los resultados. Esto se debe al incumplimiento de los requisitos establecidos por las normativas vigentes para el desempeño del laboratorio. Es necesario, entonces, contar con patrones y estándares predeterminados para poder efectuar un servicio de calidad; si este proceso funciona de forma correcta, contribuye de manera significativa a la obtención de resultados fiables en los estudios de bioequivalencia.

En la actualidad Cuba no cuenta con un laboratorio que desarrolle estudios de bioequivalencia *in vitro* para demostrar la intercambiabilidad terapéutica de genéricos y que al mismo tiempo potencie el desarrollo biofarmacéutico de nuevos fármacos. En este sentido, el Centro de Bioactivos Químicos cuenta con la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, la cual sigue una estrategia combinada de aplicación de metodologías *in silico*, *in vitro*, *in situ* e *in vivo* para la clasificación de fármacos según el sistema de clasificación biofarmacéutica, pero necesita cumplir con los estándares internacionales y nacionales para desarrollar esta actividad. El laboratorio cuenta con el diseño de las bases organizativas para la acreditación (Ramos, 2014), sin embargo su implementación no ha resultado exitosa. La acreditación del laboratorio permitiría asegurar la competencia técnica y proveer resultados técnicamente válidos, condición con la cual no cuenta hoy la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, lo que se erige como la **situación problemática**.

La ausencia de supervisión, monitoreo y evaluación del proceso de acreditación para lograr la implementación de los requisitos de la norma NC ISO/IEC 17025: 2006 y las regulaciones del CECMED Reg. No. 39/2004 y Reg. No. 37/2012 en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, constituye el **problema científico** a resolver.



En correspondencia con el problema científico planteado, la **hipótesis de la investigación** es la siguiente: Si se establece una herramienta de supervisión, monitoreo y evaluación que compare de manera continua el desempeño real con la planificación del proceso de acreditación se podrán definir las variaciones, de manera tal que se puedan analizar las causas de las mismas e identificar posibles acciones correctivas e implementar los cambios para reajustar la planificación con la realidad del proceso de acreditación de los ensayos en la UMEB. Con el propósito de dar cumplimiento a la hipótesis de investigación se proponen los objetivos siguientes:

Objetivo general: establecer una herramienta de supervisión, monitoreo y evaluación la cual permita determinar el nivel de cumplimiento de la planificación con vistas a lograr la acreditación de los ensayos en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, de acuerdo con la norma NC ISO/IEC 17025: 2006 y las regulaciones del CECMED Reg. No. 39/2004 y Reg. No. 37/2012.

Objetivos específicos:

- Recopilar la información sobre la teoría y la práctica relacionada con los sistemas de calidad en los laboratorios biofarmacéuticos.
- Proponer una herramienta para la supervisión, monitoreo y evaluación del proceso de acreditación.
- Desarrollar el modelo de red "Técnica de Evaluación y Revisión de Programas" que permita el control del cumplimiento de las actividades planificadas para la acreditación.
- Elaborar la propuesta de replanificación de las actividades necesarias para el proceso de acreditación.

Esta investigación posee valores metodológicos, prácticos y sociales según se describe a continuación.

Valor metodológico: la investigación proporciona una herramienta para la evaluación del proceso de acreditación del laboratorio, la cual puede ser utilizada como un método a aplicar por otras organizaciones establecidas en el país.



Valor práctico: la investigación incide de forma directa en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas del CBQ, lo cual trae beneficios no solo al Centro, sino a los trabajadores, los proveedores y a los clientes tanto internos como externos, quienes obtendrían la garantía de los resultados que se les provee. La UMEB es, además, una nueva fuente de ingreso. Estos beneficios se extienden, a las familias de los trabajadores, a las comunidades en las que residen e incluso influyen en la imagen del CBQ.

Valor social: para la sociedad cubana, la existencia de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, como laboratorio acreditado que desarrolle metodologías biofarmacéuticas *in silico*, *in vitro*, *in situ* e *in vivo* como herramientas de predicción y que contribuya a disminuir la experimentación en seres humanos, conduce al cumplimiento de los estándares establecidos por las agencias regulatorias nacionales e internacionales, asegura la competencia técnica y provee resultados técnicamente válidos.

En la presente investigación se utilizan herramientas fundamentales de la Ingeniería Industrial, entre las que se pueden mencionar: el método de la Observación Directa y la técnica de Análisis Crítico, para la realización de: inferencias, razonamientos, comparaciones, argumentaciones, deducciones, críticas, estimaciones y explicaciones, respecto a la evolución de la planificación. Se utilizan, además, herramientas de calidad: entre las básicas, la Lista de Chequeo, con vistas a evaluar cada medida de la planificación; y de gestión, el Diagrama de Red de Actividades o Diagrama de Flechas con el fin de graficar las secuencias lógicas de actividades necesarias en el proceso de acreditación y la Técnica de Evaluación y Revisión de Programas (PERT), acrónimo para la expresión del inglés *Program Evaluation and Review Technique*, enfocado a la evaluación de los tiempos y de la probabilidad de completar el proceso, dentro de los parámetros de tiempo definidos, es decir un control permanente del avance del cumplimiento de las actividades, conforme a los calendarios previstos; asimismo señala, el camino crítico el cual define la secuencia de actividades, desde el primer evento hasta el último, en el que estos tienen la holgura mínima, y por lo tanto las actividades asociadas a los eventos, deberán ajustarse, aún más, a su margen de cumplimiento.

De forma adicional se utiliza el monitoreo como una forma de supervisión o apreciación, lo cual permite determinar en el proceso de acreditación, qué funciona y qué no, de manera que se



puedan hacer ajustes a lo largo del camino, es decir que permita evaluar qué pasa en realidad, versus lo que se planificó (García, 2013b).

Para facilitar la elaboración y presentación del documento de la investigación se acude a programas de computación como el Excel, el Microsoft Office Visio 2010 y se insertan las referencias mediante el *EndNote X7* con el formato *APA*, 6^{ta} edición.

La tesis está estructurada en introducción, revisión bibliográfica, materiales y métodos, resultados y discusión, conclusiones, recomendaciones y anexo. La revisión bibliográfica refleja los criterios teóricos conceptuales de la temática, los cuales posibilitan realizar el análisis de la teoría existente, y formular los criterios del autor y su aplicación en el objeto de investigación; los materiales y métodos describen las herramientas empleadas en el estudio; y en los resultados y discusión se exponen los resultados alcanzados, los cuales permiten arribar a conclusiones, y a partir de estas se establecen recomendaciones para proyecciones futuras.



Revisión Bibliográfica



Revisión bibliográfica. Acreditación de laboratorios de ensayos

La elaboración del marco teórico-referencial parte de la gestión de la calidad, que incluye los procesos para la mejora continua del sistema y el aseguramiento de la conformidad con las exigencias del cliente y los reglamentos aplicables, los cuales permiten certificar la existencia de un sistema de gestión de la calidad implementado. Además se describen los principales conceptos y herramientas útiles al desarrollo de la investigación, así como el estado de la práctica en Cuba y en el CBQ sobre la acreditación de los laboratorios de ensayos, en una secuencia de análisis que sigue el hilo conductor de la Figura 1.1.

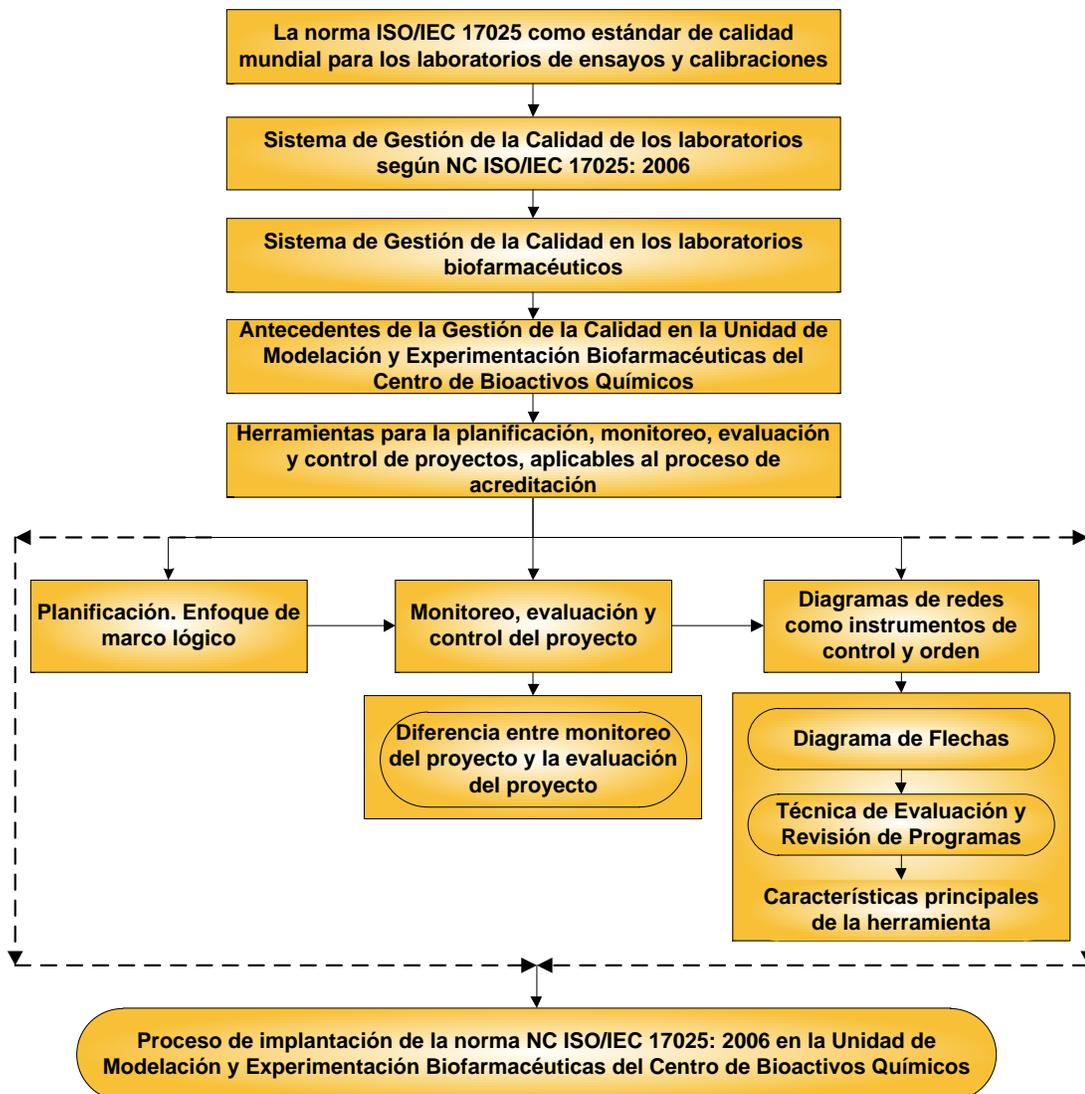


Figura 1.1. Hilo conductor del marco-teórico referencial de la investigación.



1.1- La norma ISO/IEC 17025 como estándar de calidad mundial para los laboratorios de ensayos y calibraciones

Trabajar según los estándares mundiales es de gran importancia para los laboratorios a fin de asegurar la validez y capacidad de equiparación global de los resultados de ensayos y calibraciones. Se puede usar la norma ISO/IEC 17025 como estándar para desarrollar y establecer un sistema de calidad en un laboratorio y también como herramienta de valoración del laboratorio por parte de los clientes y otras empresas. Este estándar sirve además de criterio para la acreditación del laboratorio (Huber, 2009).

Los laboratorios de ensayos que desean demostrar competencias y reconocimiento mutuo con otros laboratorios del mundo, tienen que cumplir con los requisitos que establece la norma vigente para acreditar laboratorios: la ISO/IEC 17025. Este estándar contiene todos los requisitos que deben cumplir los laboratorios de ensayo y calibración si desean demostrar que utilizan un sistema de gestión, son técnicamente competentes y pueden generar resultados técnicamente válidos (Huber, 2009).

La acreditación es un reconocimiento formal de la competencia del laboratorio y, como tal, brinda a los clientes un medio para acceder a servicios de calibración y ensayo confiables (GrupoACMS, 2011).

Beneficios de acreditar un laboratorio bajo la norma ISO/IEC 17025

- Reducción de riesgos, pues permite al laboratorio determinar si realiza su trabajo de forma correcta y de acuerdo con las normas apropiadas.
- Compromiso de todo el personal del laboratorio con el cumplimiento de los requisitos de los clientes.
- Las evaluaciones periódicas del organismo de acreditación le proporcionan un punto de referencia para mantener la competencia.
- Mejora continua del sistema de gestión del laboratorio.
- Desarrollo continuo de las competencias del personal a través de planes de formación y de la evaluación de la eficacia de los mismos.
- Mejora de la imagen e incremento de la confianza y satisfacción de los clientes.



- Reconocimiento internacional, por medio de los acuerdos de mutuo reconocimiento entre los organismos de acreditación de los distintos países.
- Acceso a nuevos clientes, pues el reconocimiento internacional disminuye el costo de los fabricantes y exportadores al reducir o eliminar la necesidad de realizar pruebas en otro país.
- Incremento de la productividad del laboratorio asociada a:
 - Clara identificación y revisión de los requisitos de los clientes.
 - Normas y documentación actualizada y rápido acceso.
- Reducción en las repeticiones de las calibraciones y/o ensayos.
- Mejora de las competencias del personal.
- Disminución de los errores.
- Disminución de las quejas y reclamos de los clientes (GrupoACMS, 2011).

Etapas de la acreditación de un laboratorio bajo la norma ISO/IEC 17025

En los laboratorios el proceso de acreditación se desarrolla en las etapas siguientes:

1ª Etapa. Implantación de la norma.

- a. Sensibilización.
- b. Diagnóstico.
- c. Diseño.
- d. Documentación.
- e. Implantación.
- f. Verificación mediante auditoría interna.

2ª Etapa. Proceso de acreditación ante Entidad Nacional de Acreditación (ENAC). En Cuba, Órgano Nacional de Acreditación de la República de Cuba (ONARC).

- a. Solicitud de Acreditación.
- b. Evaluación Preliminar.
- c. Evaluación Documental.



d. Auditoría o Evaluación *in situ*.

e. Decisión de Acreditación.

3ª Etapa. Certificado de Acreditación.

En él se expresan:

- Nombre de la entidad.
- Número de la acreditación concedida.
- Alcance de la acreditación (indicado en el documento “Anexo Técnico”, que se adjunta al certificado).
- Fecha de entrada en vigor de la acreditación.

a. Mantenimiento de la acreditación.

b. Ampliación del alcance de acreditación (GrupoACMS, 2011).

1.2- Sistema de Gestión de la Calidad de los laboratorios según NC ISO/IEC 17025: 2006

Los requisitos de gestión corresponden al funcionamiento y la efectividad del sistema de gestión de calidad en el laboratorio. Los requisitos son similares a los de la norma ISO 9001. Los requisitos técnicos abordan la cualificación de la plantilla, la metodología de los ensayos y los muestreos, los equipos y la calidad, así como los informes de los resultados de ensayos y calibraciones (Huber, 2009).

Si los laboratorios de ensayos y de calibración cumplen los requisitos de esta Norma Internacional, actuarán bajo un sistema de gestión de la calidad para sus actividades de ensayo y de calibración que también cumplirá los principios de la Norma ISO 9001. Esta Norma Internacional cubre requisitos para la competencia técnica que no están cubiertos por la Norma ISO 9001.

1.3- Sistema de Gestión de la Calidad en los laboratorios biofarmacéuticos

La industria farmacéutica y biotecnológica es una industria muy regulada, tanto a nivel nacional como internacional. En un mercado cada vez más exigente, la calidad es un factor estratégico imprescindible. Son cada día más, las empresas y los organismos que exigen a sus proveedores



demostrar estar certificados en calidad por alguna de las normas o estándares existentes. Cuba se rige de acuerdo con las normas emitidas por la Oficina Nacional de Normalización.

Desde el punto de vista del desarrollo de medicamentos las diferentes agencias regulatorias internacionales aplican regulaciones específicas. Las principales organizaciones son la Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), International Conference on Harmonisation (ICH), Organización Mundial de la Salud (OMS), Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). En Cuba la agencia regulatoria que establece las regulaciones es el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

En relación con la calidad de los laboratorios de investigación, el CECMED exige el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) (Reg. No. 16/2012), que no son más que el conjunto de requisitos científicos, técnicos, y de sentido común para la administración de los laboratorios, tanto en lo referido a los aspectos de dirección como para la ejecución de sus actividades, con vistas a garantizar la calidad y confiabilidad de sus resultados. Exige, además, cumplir con los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medio Ambiental (Reg. No. 39/2004), la cual se establece para este tipo de laboratorios, y es de obligatorio cumplimiento para la acreditación de ensayos relacionados con la investigación de medicamentos.

La Regulación No. 39/2004 recoge los principales aspectos que deben asegurarse en un laboratorio para que los resultados de los ensayos sean adecuados. Se insiste en que los requisitos deben cumplirse con sentido común, porque no se trata de provocar que las actividades sean más engorrosas y complicadas sino, por el contrario, se busca lograr el buen desenvolvimiento del trabajo, y minimizar los esfuerzos y los riesgos de un mal funcionamiento. Según los que la aplican, resulta más fácil llenar un registro bien diseñado que llevar una libreta de laboratorio tal y como se concebía. Los primeros documentos de las BPL se concretaban fundamentalmente en los requisitos técnicos.

La Regulación No. 37/2012 Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos (BPLCM) se obtiene sobre la base del conocimiento científico alcanzado por la Industria Médico-Farmacéutica y Biotecnológica que ha generado el desarrollo de los laboratorios de control de medicamentos, y los métodos de ensayo en función del incremento de los estándares de calidad de los productos farmacéuticos, así como los elementos novedosos incorporados por



la Organización Mundial de la Salud en el Anexo 1 de la Serie de Informes Técnicos 957, en correspondencia con la Norma ISO NC ISO/IEC 17025: de la Organización Internacional de Normalización (ISO) (Reg. No. 37/2012).

Esta Regulación de BPLCM tiene como objetivo principal proveer pautas o requisitos para alcanzar el adecuado desempeño de los Laboratorios para el Control de Medicamentos, con vistas a garantizar el cumplimiento de las especificaciones de calidad de materias primas farmacéuticas, productos intermedios, productos terminados y material de envase, y contribuir a la reducción de los riesgos asociados a la fabricación de estos productos.

El ámbito regulador para desarrollo de medicamentos incluye, además, normas específicas para cada tipo de ensayo. Para ensayos biofarmacéuticos y dentro de estos los de bioequivalencia, se reportan en el mundo varias regulaciones, que son también de obligatorio cumplimiento con la previa selección de la guía que describa el ensayo. En la Tabla 1.1 se mencionan algunas regulaciones vinculadas al tema biofarmacéutico, que establecen las agencias internacionales del sector, así como el CECMED (Ramos, 2014).

En estas guías específicas se reconocen las potencialidades del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), tal como se demuestra en la *EMEA (2001) Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98: 01-18*, y la necesidad de realizar perfiles de disolución para un grupo importante de productos en las formas farmacéuticas de tabletas y cápsulas, como una perspectiva favorable para demostrar la intercambiabilidad terapéutica mediante ensayos *in vitro*, lo que constituye una perspectiva inmediata.

Es por esto que los laboratorios con capacidad para hacer estudios de bioequivalencia *in vitro*, deben seguir las buenas prácticas de laboratorio, las cuales juegan un papel fundamental para el desarrollo de genéricos en el país.

Según los aspectos analizados se puede resumir que para el logro de la acreditación de los ensayos biofarmacéuticos es imprescindible integrar el cumplimiento de las regulaciones específicas para estos ensayos, las Buenas Prácticas de Laboratorio establecidas por el CECMED y la NC/ISO 17025: 2006 instaurada para la competencia de los laboratorios.

Tabla 1.1. Regulaciones y guías vinculadas al tema de los ensayos biofarmacéuticos.

Agencia Reguladora Ensayos	FDA	EMA	OMS	CECMED
Disolución	<i>Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms</i> (FDA, 1997)	<i>Guideline on the investigation of bioequivalence</i> (Appendix I) (Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, 2010)		Requisitos para aplicar y/o diseñar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata (Reg. No. 48/2007)
Validación de métodos analíticos				De las buenas prácticas para laboratorio de control de medicamentos. Validación de métodos analíticos (Anexo No. 1/2014 de Reg. No. 37/2012)
Biodisponibilidad y Bioequivalencia	<i>Average, Population, and Individual Approaches to Establishing Bioequivalence</i> (FDA, 1999)	<i>Guideline on the investigation of bioequivalence</i> (Appendix II) (Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, 2010)		Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (Reg. No. 18/2007)
Intercambiabilidad	<i>Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System</i> (FDA, 2000)	<i>Guideline on the investigation of bioequivalence</i> (Appendix III) (Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, 2010)	<i>Proposal to waive in vivo bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms</i> (Anexo 8) (WHO Technical Report Series, No. 937, Annex 8, 2006)	Requerimientos para la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de los productos farmacéuticos multiorigen (Res. No. 20/2001)

(Ramos, 2014).



1.4- Antecedentes de la Gestión de la Calidad en el laboratorio de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas del Centro de Bioactivos Químicos

La Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas (UMEB) del Centro de Bioactivos Químicos (CBQ), utiliza las potencialidades científicas creadas a través de más de 10 años de experiencia y la colaboración en el área biofarmacéutica, para brindar servicios de bioequivalencia *in vitro* tanto en el sector nacional como internacional, que cumpla con las buenas prácticas de laboratorio y los requisitos de competencia actuales.

El CBQ posee un Sistema Integrado de Gestión de la Calidad ISO-Buenas Prácticas de Fabricación Farmacéutica, sin embargo este sistema no tiene alcance a los procesos de investigación y prestación de servicios científico-técnicos.

En mayo de 2014 se realiza una propuesta del diseño de las bases organizativas para la acreditación del laboratorio de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, que representa el primer paso de la UMEB para establecer las bases de una adecuada gestión de la calidad en el laboratorio, con el fin de brindar resultados confiables. Dicha propuesta abarca el diagnóstico, el cual se basa en un sistema de gestión de la calidad que cumpla con los requisitos de la NC ISO 17025: 2006, y la Regulación No. 39/ 2004 del CECMED, y esto ofrece una primera planificación para el logro de la acreditación (Ramos, 2014). Sin embargo, carece de un monitoreo como una forma de supervisión que permita evaluar el cumplimiento real de acuerdo con dicha planificación.

1.5- Herramientas para la planificación, monitoreo, evaluación y control de proyectos, aplicables al proceso de acreditación

1.5.1- Planificación. Enfoque de marco lógico

El enfoque de marco lógico (EML) es una herramienta analítica, desarrollada en 1969 para la planificación de la gestión de proyectos orientados a procesos. Es utilizado con frecuencia por organismos de cooperación internacional.

El concepto de marco lógico fue desarrollado primero por la Agencia de Cooperación de Estados Unidos (USAID), a principios de los años 70 y luego adoptado, con algunas modificaciones, por la Agencia de Cooperación Alemana (GTZ) en su método de planificación de proyectos



conocido como ZOPP⁴. Hoy la metodología es implementada por muchas agencias de cooperación internacional. Se trata de un instrumento útil para que el equipo involucrado en un proyecto de desarrollo llegue a un consenso sobre la concepción general del proyecto o programa (S/A, 2015).

El marco lógico es una herramienta para facilitar el proceso de conceptualización, diseño y ejecución de proyectos. Su propósito es brindar estructura al proceso de planificación y de comunicar información esencial relativa al proyecto (Glejberman, 2009).

La estructura del marco lógico se presenta como una matriz de cuatro por cuatro, tal como muestra, a continuación, la Figura 1.2.

	OBJETIVOS	INDICADORES	MEDIOS DE VERIFICACIÓN	SUPUESTOS
LÓGICA VERTICAL	FIN Es una definición de cómo el proyecto contribuirá a la solución del problema	Mide el impacto general que tendrá el proyecto	Fuentes de información que se pueden utilizar para verificar los objetivos logrados	Indican acontecimientos, decisiones o condiciones necesarios para la sostenibilidad
	PROPÓSITO Es el impacto directo a ser logrado a partir de los resultados	Describe el impacto logrado al final del proyecto	Fuentes de información que permitan ver si los objetivos se están logrando	Indican acontecimientos, decisiones o condiciones para que el Propósito contribuya al logro del Fin
	RESULTADOS Son las obras, servicios y capacitación que se requiere para el proyecto	Descripciones breves de cada uno de los Resultados que se tienen que terminar en el proyecto	Dónde se puede encontrar información para verificar que los Resultados han sido producidos	Indican acontecimientos, decisiones o condiciones para que los Resultados logren alcanzar el Propósito
	ACTIVIDADES Tareas que se deben cumplir para alcanzar los resultados	Contiene el presupuesto para cada Actividad a ser producido por el proyecto	Información donde se puede verificar si el presupuesto ha sido gastado de acuerdo con lo planificado	Indican acontecimientos, decisiones o condiciones que tienen que suceder para completar los Resultados

Figura 1.2. Estructura Matriz del Marco Lógico. Definiciones y enfoque al proyecto (Nuñez, 2015; S/A).

⁴ZOPP acrónimo para la expresión alemana *Zielorientierte Projektplanung* que significa Planificación de Proyectos Orientada a Objetivos.



El método fue elaborado como respuesta a tres problemas comunes a proyectos:

- 1) Planificación de proyectos carente de precisión, con objetivos múltiples que no están claramente relacionados con las actividades del proyecto.
- 2) Proyectos que no se ejecutan exitosamente, y el alcance de la responsabilidad del gerente no está claramente definido.
- 3) No hay una imagen clara de cómo luciría el proyecto si tuviese éxito, y los evaluadores no tienen una base objetiva para comparar lo que se planeó con lo que sucedió en la realidad (Glejberman, 2009).

1.5.2- Monitoreo, evaluación y control del proyecto

Aun los proyectos dotados de una planificación excepcional, óptimos recursos e implementación rigurosa no alcanzan de forma automática los resultados deseados. En todo el ciclo de vida del proyecto surgen desafíos, problemas e incidentes, y el gerente es responsable de mantener el control del proyecto hasta el final. Por fortuna existen herramientas indispensables que ayudan al gerente en sus esfuerzos para garantizar que el proyecto esté encauzado, medido y controlado (García, 2013a). Estas herramientas se pueden organizar en cuatro categorías:

- Monitoreo del proyecto: Realizar verificaciones constantes para comprobar que la implementación avanza según se planificó.
- Evaluación del proyecto: Evaluar si los beneficios esperados serán entregados y siguen siendo válidos. Evaluar los logros y cambios expresados por el proyecto a través de las múltiples acciones de implementación.
- Gestión de los riesgos del proyecto: Identificar y gestionar de forma activa los riesgos del proyecto que pueden mermar su capacidad de alcanzar los resultados o hacer que no resulte como fue planificado. Los riesgos son diferentes en cada proyecto y cambian a medida que el proyecto avanza. La meta de la gestión de riesgos es “controlar” esos riesgos y que la identificación, el análisis y la respuesta a estos sean útiles para la toma de decisiones. Los gerentes de proyectos y los miembros del equipo, atrapados en las tareas diarias de implementar nuevos proyectos, olvidan con excesiva frecuencia la necesidad crítica de



detenerse a revalorar los riesgos probables, lo que puede llevarlos a la situación de que los riesgos del proyecto se evalúen como “fuera de control”.

- Gestión integrada de cambios: Confirmar que todos los cambios propuestos para el proyecto (de alcance, presupuesto, cronograma, calidad, adquisiciones, monitoreo y evaluación, transición, etc.) sean evaluados y registrados, y que se realicen las acciones apropiadas. El gerente del proyecto es responsable de gestionar esos cambios y ver que la organización implemente políticas al respecto. Los cambios pueden tener efectos negativos o positivos. Es importante que el gerente del proyecto dirija este proceso con cuidado, porque hasta los cambios que parecen insignificantes pueden provocar cambios significativos para el presupuesto, el cronograma, el alcance y/o la calidad del proyecto (García, 2013a).

1.5.2.1- Diferencia entre el monitoreo del proyecto y la evaluación del proyecto

En el sector de organizaciones de desarrollo se suele creer que los procesos de monitoreo y evaluación siempre van juntos. Si bien la tendencia natural es pensar que ambos son complementarios y están alineados, es importante señalar que el sector de desarrollo le da gran importancia a la evaluación del proyecto, y otros sectores no, ya que el enfoque de marco lógico del proyecto es exclusivo del sector de desarrollo. Pocos gerentes de proyectos en otros ámbitos se hacen responsables de los cambios en los niveles de objetivos e impacto; sino que evalúan los proyectos mediante monitoreo de los niveles de recursos/insumos, actividades y productos, y dejan que otros evalúen si sus proyectos entregan el resultado esperado en los niveles de objetivos e impactos (García, 2013a).

La diferencia entre monitoreo y evaluación puede explicarse a través de la estructura del marco lógico; además difieren en propósito, frecuencia y enfoque, tal como se aprecia en la Tabla 1.2 siguiente.

Tabla 1.2. Diferencias entre monitoreo y evaluación del proyecto.

	Monitoreo	Evaluación
Niveles del marco lógico	Corresponde a Actividades y Productos/resultados, y también a los recursos o insumos necesarios para ejecutar las actividades del proyecto	Corresponde a Objetivos e Impacto



	Monitoreo	Evaluación
Qué	Revisión continua del avance del proyecto en los niveles de actividad y de productos/resultados	Reunir y analizar información para determinar: - El avance hacia la entrega de actividades/productos/resultados, y - La contribución al logro de los objetivos e impacto deseado
Por qué	<ul style="list-style-type: none"> - Analizar la situación actual - Identificar incidentes y buscar soluciones - Descubrir tendencias y patrones - Mantener las actividades del proyecto dentro del cronograma - Medir los progresos contra los resultados/productos - Tomar decisiones sobre recursos humanos, financieros y de materiales 	<ul style="list-style-type: none"> - Para medir la eficacia del proyecto - Para determinar si se han logrado los objetivos - Para averiguar qué tan bien se están haciendo las cosas - Para aprender las lecciones y hacerlo mejor en el futuro
Cuándo	Continuamente	Periódicamente (la frecuencia depende de los recursos que el proyecto quiera invertir), en el caso típico se hacen evaluaciones a la mitad, al final, y después del proyecto
Cómo	Visitas de campo Registros Informes	Evaluación interna Evaluación externa
<p>Aunque se presenta el monitoreo y evaluación del proyecto como pasos autónomos, en el marco lógico ambos se aproximan, fusionan y superponen en la intersección de productos/resultados y objetivos. Algunas veces conviene monitorear los indicadores del nivel de objetivos; otras, deben incluirse en los procesos de evaluación los indicadores del nivel de productos/resultados.</p>		

Se hace imprescindible establecer mecanismos de medición, evaluación y control, que permitan garantizar el cabal cumplimiento de lo planificado y llevarlo a la práctica.

Existen dos requisitos fundamentales para la realización del monitoreo y evaluación:

- Que exista una buena planificación operativa, que permita la comparación de lo ejecutado con los resultados esperados.
- Que se genere la información necesaria y oportuna para realizar la comparación y toma de decisiones (S/A, 2012).



El “monitoreo” es el acompañamiento sistemático y periódico de la ejecución de una actividad o proyecto para el avance en la ejecución de una meta, la adecuada utilización de recursos para lograr dicho avance y la consecución de los objetivos planteados durante el proceso de ejecución, con el fin de detectar oportunidades, deficiencias, obstáculos o necesidades de ajuste.

El monitoreo no es seguimiento porque este concepto conlleva “ir tras algo”. En cambio, el acompañamiento significa “ir junto a algo”; en este caso las acciones que se ejecutan para alcanzar los objetivos. La categoría de acompañamiento técnicamente es más dinámica que el simple seguimiento que connota pasividad.

El monitoreo se debe constituir no solo como un instrumento de control administrativo (control de actividades, metas), sino como una herramienta de gestión la cual permite tomar decisiones estratégicas sobre la base de un análisis del entorno y observación del avance y cumplimiento, de los objetivos propuestos en los planes. El monitoreo emite juicios de valor, que se basan en todas las actividades programadas en los planes, en especial aquellas que se consideran esenciales, según la prioridad de cada instancia (S/A, 2012).

La “evaluación” operativa es el proceso sistémico y objetivo que verifica la eficiencia, eficacia y efectividad de los planes: a la luz de sus objetivos, en cada una de las dimensiones de ejecución y obtención de resultados. Se deben tomar en cuenta los avances en el cumplimiento de los compromisos establecidos, en relación con los acuerdos o planes.

La evaluación es la última fase del proceso de planificación, la cual consiste en la comparación de los resultados con los objetivos y metas propuestos, en este sentido, la evaluación constituye una herramienta de gestión la cual permite tomar decisiones al proveer información acerca del grado de cumplimiento de los objetivos del Plan, los desvíos de cumplimiento de los objetivos y sus causas, así como los principales problemas y cuellos de botella que requieren atención (S/A, 2012).

1.5.3- Diagramas de redes como instrumentos de control y orden

En las empresas, las actividades deben llevarse a cabo bajo un orden predeterminado, y los diagramas de redes facilitan la representación de las relaciones de prioridad, con sucesiones lógicas y secuenciales. Para obtener un diagrama de redes adecuado, se deben tener actividades que se puedan identificar de forma fácil, que tengan inicio y fin, que guarden relación entre ellas



y con un tiempo específico para realizarse. Toda red o diagrama permite realizar un control permanente del avance de obras, objetivos y metas, conforme a los calendarios previstos; además, señalan el camino más corto de ejecución sin sacrificar la calidad (Jáuregui, 2001).

1.5.3.1- Diagrama de Flechas

Definición de Diagrama de flechas o Red de Actividades:

Representación gráfica en forma de "red" de las secuencias lógicas de actividades necesarias para realizar un proyecto (FUNDIBEQ, 2009).

1.5.3.2- Técnica de Evaluación y Revisión de Programas

La Técnica de Evaluación y Revisión de Programas (PERT), del inglés Program Evaluation and Review Technique, es un modelo para la administración y gestión de proyectos, creado en 1958 por la Oficina de Proyectos Especiales de la Marina de Guerra del Departamento de Defensa de los EE.UU., como parte del proyecto Polaris de misil balístico móvil lanzado desde submarino. Este proyecto fue una respuesta directa a la crisis del Sputnik. Fue desarrollado por los científicos Booz, Allen y Hamilton y la División de Sistemas de Armamentos de la Corporación Lockheed Aircraft (Navarrete, 2013).

PERT se define como método de planificación de proyectos, sobre la base del Diagrama de Flechas y enfocado a la evaluación de los tiempos y de la probabilidad de completar el proyecto, dentro de los parámetros de tiempo definidos (FUNDIBEQ, 2009).

PERT es un método de planificación, replanificación y evaluación destinado a ejercer el control apropiado de los principales programas de investigación y desarrollo (Génesis, 2011). Es básicamente un método para analizar las tareas involucradas en completar un proyecto dado, en especial el tiempo para completar cada tarea, e identificar el tiempo mínimo necesario para completar el proyecto total. Este modelo de proyecto fue el primero de su tipo, un reanimo para la administración científica, fundada por el fordismo y el taylorismo (Navarrete, 2013).

PERT es un modelo de redes probabilistas. Fue diseñado especialmente para la dirección, permitiéndole planificar, programar y controlar los recursos de que dispone, con el fin de obtener los resultados deseados. Proporciona información sobre los problemas reales y potenciales que pueden presentarse en la terminación de un proyecto en relación con el logro de sus objetivos, la



fecha esperada de terminación del proyecto y las posibilidades de lograrlo, y en donde se encuentran las actividades más críticas y menos críticas en el proyecto total.

El objetivo es controlar los tiempos de ejecución de las diversas actividades integrantes de los proyectos y dentro de los tiempos disponibles; es decir, controla la concordancia existente entre el plan fijado y lo que se está realizando (Sigueñas, 2011).

1.5.3.2.1- Características principales de las herramientas

A continuación se comenta una serie de características, comunes a las dos herramientas, que ayudan a comprender su naturaleza fundamental.

- Enfoque lógico: la utilización de estas herramientas obliga a una planificación completa y disciplinada del proyecto.
- Impacto visual: proporciona una visión global, clara y ordenada de la secuencia de actividades necesarias para llevar a cabo un proyecto, de sus interdependencias lógicas y de otros aspectos relevantes (tiempos, costes, etc), lo cual facilita la comprensión y comunicación del plan.
- Priorización: permite ordenar las áreas y actividades involucradas en el proyecto según su relevancia en el cumplimiento del plan (FUNDIBEQ, 2009).

1.6- Proceso de implantación de la norma NC ISO/IEC 17025: 2006 en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas del Centro de Bioactivos Químicos

En el proceso de implantación de la norma NC ISO/IEC 17025: 2006 en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, se realiza primeramente un diagnóstico y luego una planificación del proceso de acreditación. Sin embargo, para que un proyecto finalice con éxito es necesario determinar y gestionar de forma eficiente las diferentes etapas que lo componen, de tal manera que el cliente quede satisfecho con los resultados.

Todo proyecto se encuentra limitado por los costes, el tiempo de realización y la calidad deseada. Estos tres objetivos están relacionados entre sí, son incompatibles (pues mejorar uno de ellos puede perjudicar a los otros dos) y nos obligan a optimizar los recursos disponibles: recursos humanos y materiales, costes, tiempos.



Por tal motivo, es imprescindible la utilización de métodos de gestión de proyectos que nos ayuden a planificar las etapas del mismo, de tal manera que se tengan en cuenta las limitaciones impuestas y el resultado sea de total satisfacción para el cliente (Génesis, 2011).

Resulta oportuno, entonces, realizar un monitoreo que facilite una evaluación del progreso hacia los objetivos y metas, ya que pueden surgir desafíos, problemas de adquisición, fluctuaciones del tipo de cambio o cualesquiera de los muchos riesgos endémicos en los proyectos de desarrollo, que provoquen que el proceso no resulte tal como fue planificado. El riesgo está presente durante todo el proyecto, por eso parece evidente que el riesgo debe ser gestionado en todas las fases de la vida del proceso.

Para llevar a cabo el monitoreo y evaluación de este proceso de acreditación, se elige como herramienta el PERT. Éste resulta idóneo para proyectos donde hay incertidumbre en el tiempo de las actividades; es decir, el tiempo de duración de las actividades es una variable desconocida de la cual solo se tienen datos estimativos, por no disponerse de suficiente experiencia.

El PERT permite coordinar las diversas tareas o actividades a desarrollar en el proceso, las cuales no necesariamente son secuenciales, pueden ser interdependientes y algunas actividades en paralelo pueden originar una tercera. Además, se tienen en cuenta los antecedentes que se describen en el epígrafe 1.4 y se aprecia la necesidad de la gestión de proyecto para la organización y administración de los recursos que intervienen en el mismo, de manera tal que éste se pueda culminar dentro del alcance, del tiempo y del presupuesto, definidos.

Esta herramienta proporciona una valiosa información al proceso de acreditación de la UMEB, de la cual algunos aspectos se relacionan a continuación:

- Tiempo previsto de la terminación del proyecto.
- Probabilidad de la terminación antes de una fecha especificada.
- Las actividades de la trayectoria crítica que afectan de manera directa el tiempo de la terminación.
- Las actividades que están holgadas en tiempo y que pueden prestar recursos a las actividades de la trayectoria crítica.
- Las fechas de comienzo y de terminación de cada actividad.



Para el proceso de acreditación, el uso y las ventajas del gráfico PERT asisten al jefe del proyecto en la planificación y el control del mismo. En la planificación, este gráfico sirve de ayuda para determinar el tiempo estimado requerido para completar el proyecto, se obtienen fechas reales para el proyecto y se asignan los recursos necesarios.

Como herramienta de control, el gráfico PERT ayuda al jefe del proyecto a identificar los problemas actuales y potenciales. Así, el jefe debe poner especial atención en el camino crítico del proceso de acreditación, y si detecta que una tarea crítica va con retraso, deberá plantearse diversas alternativas de acción y/o replanificación. Podrá entonces tomar medidas correctivas, como la redistribución de recursos humanos. Estos recursos podrán obtenerse de tareas no críticas que en la actualidad marchen de manera correcta. (Rojas, 2003).



1.7- Conclusiones parciales del capítulo

- ✍ La certificación asegura que el sistema de calidad esté conforme a la norma NC ISO 9001: 2008. La acreditación determina la competencia técnica del personal y la validez técnica de las operaciones conforme a la norma NC ISO/IEC 17025: 2006.
- ✍ El Sistema de Gestión de la Calidad en los laboratorios biofarmacéuticos debe estar constituido por la integración de los requisitos que establece la norma NC ISO/IEC 17025: 2006, las BPL y las guías específicas para este tipo de ensayos.
- ✍ En la UMEB el desarrollo de la implantación del sistema de la calidad, se encuentra estancado y se puede observar incertidumbre en el tiempo de realización de las actividades.
- ✍ El PERT proporciona la herramienta ideal para monitorear, evaluar y controlar el progreso del proceso de acreditación de la UMEB.



Materiales y Métodos



Capítulo II. Materiales y métodos. Herramienta para el monitoreo, evaluación y control del proceso de acreditación

La caracterización del Centro de Bioactivos Químicos permite reconocer las principales áreas de desarrollo, así como revelar las potencialidades y el alto valor agregado de los productos y servicios que el Centro ofrece. Se definen las reglas básicas a seguir para la construcción y utilización del Diagrama de Flechas y del método PERT, y se establece la secuencia de actividades para el logro de la acreditación (ver Figura 2.1).



Figura 2.1. Hilo conductor del capítulo II.

2.1- Caracterización del Centro de Bioactivos Químicos. Identificación del objeto de estudio

El Centro de Bioactivos Químicos está situado en la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas (UCLV), que se localiza en el km 5^{1/2} de la carretera a Camajuaní. El mismo está subordinado al MES, y es un centro multidisciplinario de investigación, desarrollo, producción y comercialización formado por tres áreas separadas geográficamente, pero todas unidas con un fin común: el desarrollo de nuevos productos con acción biológica para su utilización en la esfera agraria, veterinaria y humana. El Objeto social permite al CBQ prestar servicios académicos de pregrado, posgrado, cursos especializados, inscripción de eventos, consultorías, proyectos, valoraciones, aplicaciones, servicios científico-técnicos y profesionales, de transferencia de



tecnologías y asistencia técnica, así como comercializar los resultados de la ciencia, la técnica e innovación (Res. No. 834/2013).

La interacción de todas las partes componentes del CBQ permite avanzar de forma coordinada a niveles de excelencia en las investigaciones básicas y aplicadas; dada la importancia que tiene la obtención-producción del 1-(5-bromofur-2-il)-2-bromo-nitroeteno, (G-1), ingrediente farmacéutico activo (IFA), obtenido por síntesis química. Este IFA es un potente bactericida-fungicida de amplio espectro con actividad frente a un gran número de microorganismos Gram positivo, Gram negativo y hongos, incluido hongos dermatofitos. Se realiza, además, la producción del Vitrofuril inhibidor de la contaminación de los medios de cultivo para micropropagación de plantas, así como la producción de los productos biofuncionales.

Resulta acertado destacar que esta exploración de espacio de posibles aplicaciones de los productos del CBQ no se realiza de manera casual o por el método tradicional de “prueba-error”, sino que se basa en la experiencia acumulada por el Centro y el apoyo del diseño racional de fármacos.

El antiguo «producir más» es sustituido con ventajas por el actualmente posible «producir mejor», con eficacia. Es una idea del desarrollo sostenible que se refuerza en la concepción de la combinación de la síntesis orgánica y el diseño de fármacos asistidos por computadoras para la obtención de compuestos líderes con alto valor agregado. En este sentido el CBQ se ha convertido en escuela, como pionero en Cuba, lo cual puede ser considerado como una forma consciente de hacer “Química Verde”; es decir, proponer la concentración de los recursos en la síntesis de aquellos productos que por variados modelos computacionales y tamizaje virtual apunten a ser líderes en una acción biológica definida.

El alto consumo de antibióticos y su presencia en pequeñas cantidades en muchos alimentos, ha permitido a los microorganismos desarrollar mecanismos para metabolizar sin daño alguno a los antibióticos. Adicionalmente los microorganismos han desarrollado mecanismos tan eficientes que superan la velocidad de desarrollo de nuevos antibióticos. Este fenómeno es conocido como la crisis actual de los antibióticos.

Para la sociedad cubana, contar con un antibiótico de producción nacional en el cuadro nacional de medicamentos es un logro importante, pues permite de manera interna suplir las necesidades



de este tipo de medicamento, que en ocasiones resulta difícil de adquirir por restricciones tanto económicas como políticas (Bloqueo económico-comercial impuesto por los EE.UU.).

El desarrollo de la industria química cubana aún no alcanza su máximo florecimiento, pero productos como el G-1 marcan pautas a seguir en un desarrollo sostenible apoyado por el quehacer de las mujeres y hombres dedicados a la aplicación de los avances de la ciencia y las tecnologías, así como un alto sentido de responsabilidad con el cuidado del medio ambiente.

En varias áreas del CBQ se potencia el trabajo dirigido a brindar nuevos servicios científico-técnicos. La Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas realiza estudios de clasificación de fármacos dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, desarrolla ensayos de bioequivalencia, brinda servicios científico-técnicos y se erige como unidad docente en la prestación de servicios académicos como cursos, asesoramiento de maestrías y doctorados.

2.2- Ensayos de bioequivalencia en el Centro de Bioactivos Químicos

La Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, desarrolla estudios biofarmacéuticos computacionales (*in silico*) y experimentales (*in vitro*, *in situ* e *in vivo*) para la clasificación de fármacos dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico. Propone dentro de la estrategia la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de genéricos (medicamentos desarrollados a partir de patentes caducadas), (cuando se vence la patente de un medicamento, los que salen al mercado se denominan genéricos pero para su uso y consumo debe garantizarse los estudios de bioequivalencia), lo que garantiza así la propuesta del desarrollo de medicamentos seguros y económicamente accesibles.

La UMEB cuenta con equipamiento de primer nivel, con el conocimiento y la capacidad para desarrollar:

- a) modelos computacionales capaces de predecir la permeabilidad intestinal, la absorción oral, la biodisponibilidad oral, la solubilidad, etc.;
- b) modelos experimentales *in situ* (perfusión intestinal y hepática), *in vitro* (experimentos de permeabilidad con tejido intestinal animal e *in vivo* (estudios de biodisponibilidad en ratas), y
- c) estudios de solubilidad y velocidad de disolución.



La aplicación combinada y racional de metodologías biofarmacéuticas *in silico*, *in vitro*, *in situ* e *in vivo* se consolida como una herramienta de predicción muy útil para disminuir la experimentación en seres humanos, lo cual incide indirectamente en los costos asociados a un producto, contribuye a facilitar los trámites de registros sanitarios de medicamentos y garantiza la seguridad y eficacia de los mismos.

Se aprovechan las fortalezas científicas y académicas desarrolladas en los últimos años para de forma armónica tributar al desarrollo de medicamentos, a través de metodologías racionales para la investigación biofarmacéutica, acompañada de la formación de los recursos humanos vinculados a la investigación.

2.2.1- Política de la Calidad del Centro de Bioactivos Químicos

El Centro de Bioactivos Químicos cuenta con un Sistema Integrado de Gestión de la Calidad en el cual se ha trazado una política de carácter general (política madre), la cual permite que el resto de los procesos establezcan sus propias políticas y tributen al cumplimiento de esta política general, que establece como principio que el Centro de Bioactivos Químicos investiga, desarrolla, produce y comercializa productos con acción biológica para ser utilizados en la esfera humana, veterinaria, y agrícola, y brinda servicios científico-técnicos, bajo el estricto cumplimiento de las Buenas Prácticas Farmacéuticas, integradas a la gestión de la calidad, del medio ambiente y de la seguridad y salud en el trabajo, que ofrecen las ISO 9001, 14001 y las NC 18001 con la satisfacción de cumplir en su totalidad las exigencias regulatorias, experiencia que se refleja, en la formación académica de pre y postgrado (CBQ, 2014).

2.2.2- Política de la Calidad de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas

La Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas ofrece estudios de modelación y experimentación biofarmacéuticas. Este laboratorio cumple con los principios establecidos en la política general del Centro de Bioactivos Químicos y establece como política específica principios tales como el desarrollo de servicio de ensayos de elevada calidad mediante el cumplimiento de las BPL y la NC ISO/IEC 17025: 2006, la demostración de una buena práctica profesional durante el servicio, el respeto a la confidencialidad de la información y los derechos de propiedad de los clientes, y una atención esmerada en:



- ☞ la selección y la evaluación de proveedores para la compra de los servicios y suministros.
- ☞ la resolución de las quejas recibidas de los clientes o de otras partes.
- ☞ la gestión del trabajo conforme, la investigación de causas y la implementación de acciones siempre que sea necesario.
- ☞ evitar intervenir en cualquier actividad que pueda disminuir la confianza en su competencia, imparcialidad, juicio o integridad operativa (Ramos, 2014).

2.3- Compatibilidad legislativa entre la norma NC ISO/IEC 17025: 2006 y las regulaciones del CECMED Reg. No. 39/2004 y Reg. No. 37/2012

La acreditación según NC ISO/IEC 17025: 2006 beneficia a los laboratorios permitiéndoles determinar si están efectuando su trabajo correctamente y de acuerdo con las normas apropiadas, y les provee un punto de referencia para mantener la competencia pero, para los laboratorios relacionados con la investigación y producción de medicamentos se hace necesario cumplir, además, con criterios adicionales de carácter obligatorio, establecidos por las regulaciones del CECMED Reg. No. 39/2004 y Reg. No. 37/2012. Esta normativa y legislaciones se complementan mutuamente con el único fin de trabajar con mayor rigor en todos los procesos relacionados con la salida al mercado de medicamentos confiables y seguros.

En esta investigación se realiza un estudio minucioso de los requisitos y exigencias establecidos por dichos documentos legales, y la Tabla 2.1 muestra una propuesta de esta interrelación y compatibilidad legislativa. Dicha compatibilidad parte de la NC ISO/IEC 17025: 2006 y muestra cuáles requisitos de gestión y cuáles requisitos técnicos están incluidos en las dos regulaciones del CECMED.



Tabla 2.1. Propuesta de compatibilidad legislativa.

NC ISO/IEC 17025: 2006	Reg. 39/2004	Reg. 37/2012	NC ISO/IEC 17025: 2006	Reg. 39/2004	Reg. 37/2012	NC ISO/IEC 17025: 2006	Reg. 39/2004	Reg. 37/2012	NC ISO/IEC 17025: 2006	Reg. 39/2004	Reg. 37/2012
Requisitos de Gestión			Requisitos de Gestión			Requisitos Técnicos			Requisitos Técnicos		
4	3.1	3.1	4.9			5	3.2.2		5.5.2	3.5.1	
4.1			4.9.1			5.1	3.3		5.5.3		
4.1.1	3.1	3.1	4.9.2				3.3.1		5.5.4		
4.1.2	3.1.1	3.2	4.10				3.3.2		5.5.5		
4.1.3	3.1.2	3.3	4.11				3.3.3		5.5.6		
4.1.4	3.1.3	3.4	4.11.1			5.1.1	3.3.4		5.5.7		
4.1.5	3.1.4	3.5	4.11.2				3.3.5		5.5.8		
4.1.6		3.6	4.11.3		4.4		3.4		5.5.9		
4.2			4.11.4				3.5		5.5.10		
4.2.1							3.5.1		5.5.11		
4.2.2							3.5.2		5.5.12		
4.2.3			4.11.5		4.5		3.6		5.6		
4.2.4					4.6		3.6.1		5.6.1		
4.2.5					4.7		3.6.2		5.6.2		
4.2.6					4.10				5.6.3		
4.2.7			4.12						5.6.4		
4.3			4.12.1				5.2	5	5.6.5		
4.3.1		4.2	4.12.2				5.2.1	5.1	5.6.6		
4.3.2		4.3	4.13	3.10	8		5.2.2	5.2	5.6.7		
4.3.3		4.4	4.13.1				5.2.3	5.3	5.6.8	3.4	11
4.3.2.1	3.7	7					5.2.4	5.4	5.6.9		15
4.3.2.2	3.8	7.1	4.13.1.1	3.7	7		5.2.5	5.5	5.6.10		
4.3.2.3	3.8.1	7.2		3.8	8			5.6	5.6.11		
4.3.3	3.8.2	7.3		3.8.1				5.7	5.6.12		
4.3.3.1	3.8.3	7.4		3.8.2				5.8	5.6.13		
4.3.3.2		7.5	4.13.1.2	3.8.3			5.3		5.6.14		
4.3.3.3		7.6	4.13.1.3	3.10			5.3.1	3.3	5.6.15		
4.3.3.4		7.7	4.13.1.4				5.3.2	3.3.1	5.6.16		
4.4		7.8	4.13.2				5.3.3	3.3.2	5.6.17		
4.4.1		7.9	4.13.2.1				5.3.4	3.3.3	5.6.18		
4.4.2			4.13.2.2				5.3.5	3.3.4	5.6.19		
4.4.3			4.13.2.3				5.4	3.3.5	5.6.20		
4.4.4			4.14				5.4.1		5.6.21		
4.4.5							5.4.2		5.6.22		
4.5		12.2	4.14.1	4.5	4.10		5.4.3		5.6.23		
4.6		12		4.6			5.4.4		5.6.24		
4.6.1		12.1		4.7			5.4.5		5.6.25		
4.6.2			4.14.2				5.4.5.2	3.5	5.6.26		
4.6.3			4.14.3				5.4.5.3		5.6.27		
4.6.4			4.14.4				5.4.6		5.6.28		
4.7			4.15				5.4.6.1		5.6.29		
4.7.1			4.15.1				5.4.6.2		5.6.30		
4.7.2							5.4.6.3		5.6.31		
4.8							5.4.7		5.6.32		
							5.4.7.1		5.6.33		
							5.4.7.2		5.6.34		
							5.5	3.4	5.6.35		
							5.5.1	3.5	5.6.36		
									5.6.37		
									5.6.38		
									5.6.39		
									5.6.40		
									5.6.41		
									5.6.42		
									5.6.43		
									5.6.44		
									5.6.45		
									5.6.46		
									5.6.47		
									5.6.48		
									5.6.49		
									5.6.50		
									5.6.51		
									5.6.52		
									5.6.53		
									5.6.54		
									5.6.55		
									5.6.56		
									5.6.57		
									5.6.58		
									5.6.59		
									5.6.60		
									5.6.61		
									5.6.62		
									5.6.63		
									5.6.64		
									5.6.65		
									5.6.66		
									5.6.67		
									5.6.68		
									5.6.69		
									5.6.70		
									5.6.71		
									5.6.72		
									5.6.73		
									5.6.74		
									5.6.75		
									5.6.76		
									5.6.77		
									5.6.78		
									5.6.79		
									5.6.80		
									5.6.81		
									5.6.82		
									5.6.83		
									5.6.84		
									5.6.85		
									5.6.86		
									5.6.87		
									5.6.88		
									5.6.89		
									5.6.90		
									5.6.91		
									5.6.92		
									5.6.93		
									5.6.94		
									5.6.95		
									5.6.96		
									5.6.97		
									5.6.98		
									5.6.99		
									5.6.100		



2.4- Supervisión, monitoreo y evaluación del proceso de acreditación a través de la Técnica de Evaluación y Revisión de Programas

En este epígrafe se muestra desde la visualización de la secuencia de acciones a desarrollar en un proyecto (Diagrama de Flechas), hasta la evaluación de tiempos de realización de las mismas (Análisis PERT), y la evaluación de la relación entre dichos tiempos. Se definen las reglas básicas a seguir para la construcción y utilización del Diagrama de Flechas y del método PERT, y se resaltan las situaciones en que pueden o deben ser utilizados.

Estos diagramas son de aplicación a todos aquellos estudios y situaciones en las que se necesita planificar cualquier tipo de proyecto o esfuerzo, que se pueda descomponer en varias actividades sucesivas. Su utilización será beneficiosa para el desarrollo y el seguimiento de los proyectos abordados por los Equipos y Grupos de Mejora y por todos aquellos individuos u organismos que estén implicados en la mejora de la calidad. Se recomienda su uso como herramienta de trabajo dentro de las actividades habituales de gestión.

El Diagrama de Flechas es una representación gráfica en forma de "red" de las secuencias lógicas de actividades necesarias para realizar un proyecto.

El método PERT (Program Evaluation and Review Technique), Técnica de Evaluación y Revisión de Programas, es un método de planificación de proyectos, sobre la base del Diagrama de Flechas y enfocado a la evaluación de los tiempos y de la probabilidad de completar el proyecto, dentro de los parámetros de tiempo definidos.

Para llevar a cabo la construcción del Diagrama de Flechas y del método PERT, se hace necesario conocer las definiciones siguientes:

- Evento/hito: un evento o hito, tal como se utiliza en el Diagrama de Flechas, es el punto de comienzo o de término de un trabajo. Representa una situación y no consume ni tiempo ni otros recursos.
- Evento/hito sucesor (predecesor): un evento o hito se considera sucesor (predecesor) de otro, cuando lo sigue (precede) directamente, sin que exista un hito intermedio.
- Actividad: ejecución real de la tarea, y consume tiempo y otros recursos. En un Diagrama de Flechas, las actividades representan el trabajo necesario para pasar de un acontecimiento al siguiente.



- Actividad imaginaria: representación gráfica, en forma de actividad, de la dependencia lógica entre dos actividades (una no puede comenzar antes que se haya acabado la otra). No representan verdadero trabajo y tienen una duración igual a cero.
- Holgura: la holgura de un evento o hito indica el margen de seguridad de tiempo de que se dispone para alcanzarlo, sin comprometer el plan de marcha del proyecto.

2.4.1- Construcción del Diagrama de Flechas

La construcción de un Diagrama de Flechas se basa en las ideas claves siguientes:

- Para pasar de un evento a otro, hay que completar la actividad que une los dos eventos.
- No puede terminarse ninguna actividad hasta que el evento que le precede haya tenido lugar.
- Ningún evento puede considerarse como alcanzado hasta que todas las actividades que conducen al mismo estén terminadas.

La realización del Diagrama de Flechas se representa gráficamente en la Figura 2.2.

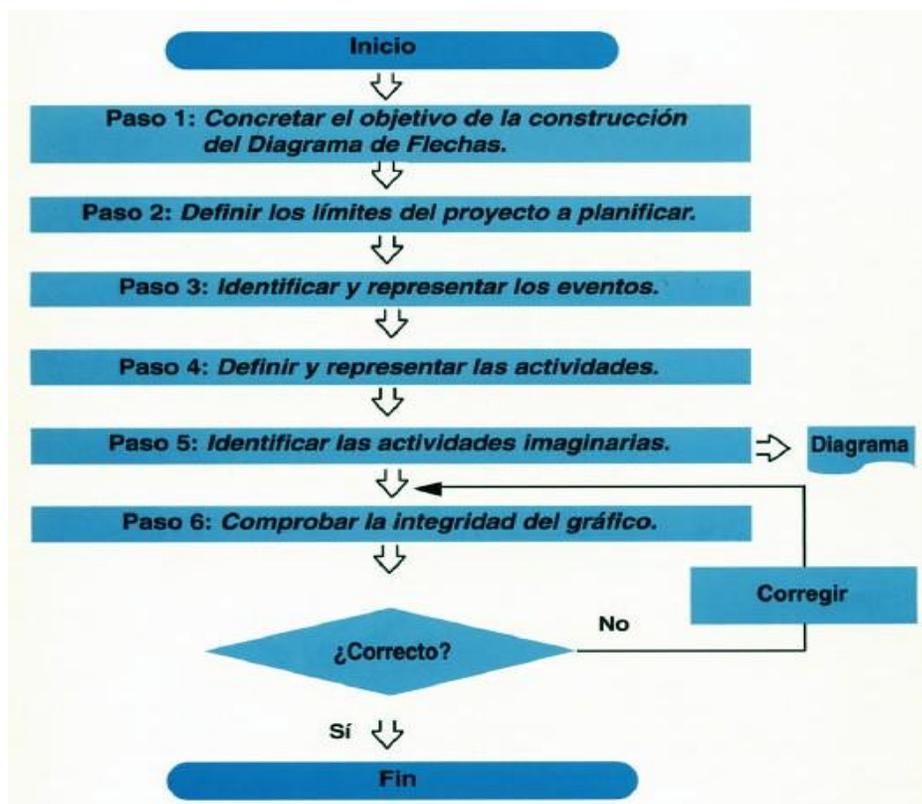


Figura 2.2. Construcción/realización del Diagrama de Flechas (FUNDIBEQ, 2009).



El Diagrama de Flechas se construye como se explica a continuación.

Paso 1: Concretar el objetivo de la construcción del Diagrama de Flechas

Es importante identificar claramente para qué tipo de decisiones se utilizará el Diagrama de Flechas, puesto que el objetivo de la construcción influirá sobre el grado de detalle del Diagrama, la elección de los puntos clave (hitos o eventos) del proyecto, y, naturalmente sobre la oportunidad de realizar un análisis PERT. En el caso que se trabaja en esta investigación se consideran eventos todos los elementos necesarios para lograr la acreditación (ver Figura 2.4)

Paso 2: Definir los límites del proyecto a planificar

Determinar los eventos inicial y final del proyecto. En el proceso de acreditación se considera evento inicial el diagnóstico según NC ISO/IEC 17025: 2006 y evento final la concesión de la acreditación, representados en la Figura 2.4 por los eventos 1 y 37 respectivamente.

Paso 3: Identificar y representar los eventos

Los hitos han de ser puntos notables y significativos del proyecto, su número dependerá del grado de detalle requerido. Hay que procurar mantener el mismo nivel de detalle en todo el Diagrama, es decir en cada fase o área del proyecto. Cada evento N se representará con un número en un círculo. Aunque los números no representen el orden secuencial de los eventos, se procurará asignarlos de forma que cada uno tenga un número inferior a todos sus hitos sucesores. El evento inicial se designará con 1.

Respecto a la disposición gráfica de los hitos, se debe considerar que el flujo lógico irá de izquierda a derecha. Se empezará, entonces, a dibujar en el extremo izquierdo de la hoja el primer evento del proyecto, y se colocan luego sus eventos sucesores a su derecha, y así sucesivamente. Los eventos o cadenas de eventos independientes y paralelos se dispondrán uno debajo del otro.

Paso 4: Definir y representar las actividades

Conectar cada evento con todos sus sucesores por medio de flechas. Las flechas indicarán las actividades en el sentido de la secuencia lógica (hacia la derecha). Cada actividad se identificará como "Aij", se sustituye "i" por el número correspondiente al evento de comienzo de la actividad y "j" por el número correspondiente al que finaliza la actividad. Recopilar una lista-leyenda de las actividades, las cuales definen el trabajo al que corresponden. En este caso no se utiliza leyenda, se describe explícitamente el contenido de cada evento.



Paso 5: Identificar las actividades imaginarias

Evidenciar las dependencias lógicas, que no representan trabajo, se simbolizan al conectar los dos eventos con una flecha discontinua.

Paso 6: Comprobar la integridad del gráfico

a) Comprobar, para cada evento, que sus eventos predecesores y las actividades que los conectan son efectivamente suficientes para alcanzarlo.

b) Comprobar que el Diagrama no contenga "mallas cerradas".

Estas representan situaciones imposibles y anulan la utilidad del Diagrama. El problema tiene su origen en una mala identificación y/o definición de uno de los eventos o una de las actividades que componen la "malla cerrada".

2.4.1.1- Secuencia de actividades para el logro de la acreditación

Las interrelaciones y dependencias lógicas/secuenciales de las actividades necesarias para llevar a cabo el proceso de acreditación de los ensayos de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, se exponen a continuación en la Figura 2.3, con el empleo de los pasos indicados para la construcción del Diagrama de Flechas. La red misma es un elemento para el cálculo de otros datos importantes del programa y proporciona una visión general del proceso. Los eventos N, “no” se representarán con un número en un círculo, sino que se describen explícitamente y se utilizan los símbolos de la norma ANSI⁵ para elaborar Diagramas de Flujo (Diagramación Administrativa). Estos permiten identificar cuando un evento está relacionado con un procedimiento, solicitud, documento o múltiples documentos, y las flechas representan las actividades. Se usa el lenguaje de descripción y especificación de cada evento, lo cual permite brindar una información más detallada acerca de todo el proceso de acreditación. Los eventos 1, 2, 3, 34, 35, 36 y 37 corresponden a procesos que no dependen directamente de la UMEB. Los eventos 4, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 32 pertenecen a los requisitos de gestión de la NC ISO/IEC 17025: 2006 y el resto, a los requisitos técnicos de dicha norma, los cuales deberán cumplimentarse por la UMEB. El evento 33 marca un momento decisivo ya que a partir de éste se implementarán todos los documentos y protocolos establecidos, para el correcto funcionamiento del laboratorio.

⁵ANSI: por sus siglas en inglés *American National Standards Institute* que significa Instituto Nacional Estadounidense de Estándares.

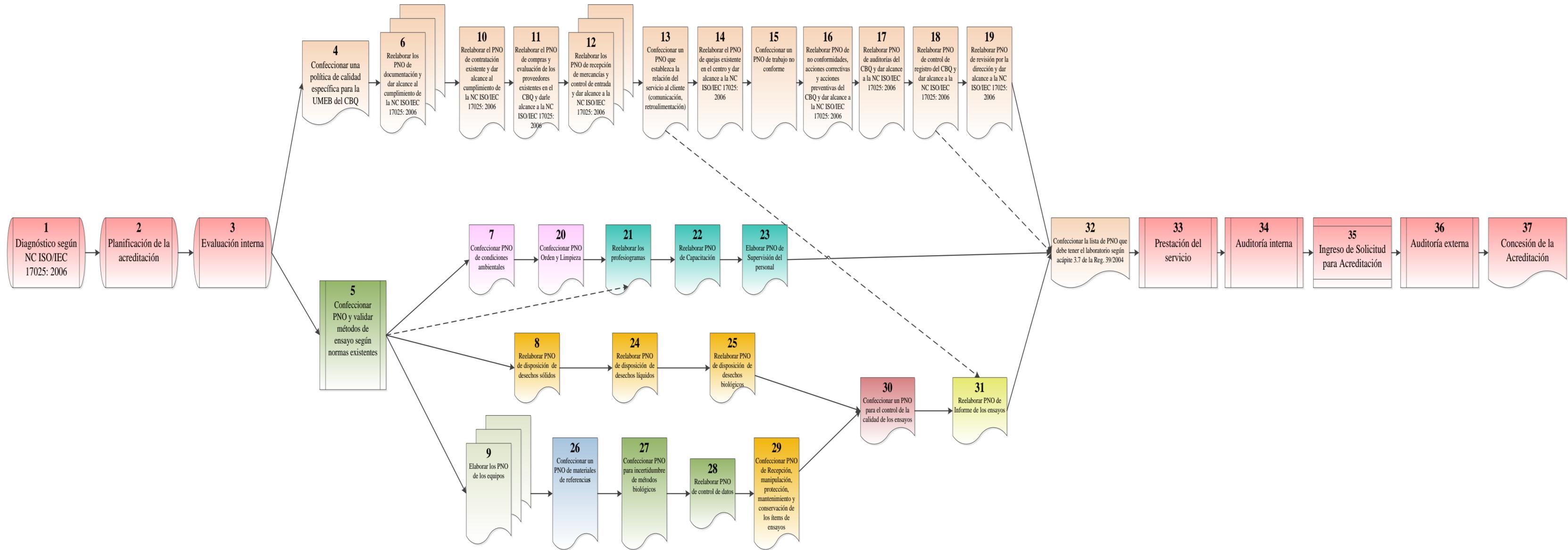


Figura 2.3. Diagrama de Flechas que muestra las secuencias lógicas de actividades necesarias para realizar el proceso de acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, como representación gráfica en forma de "red".



2.4.2.- Realización de un Análisis PERT

La realización de un Análisis PERT se representa gráficamente en la Figura 2.4, la cual se muestra a continuación:

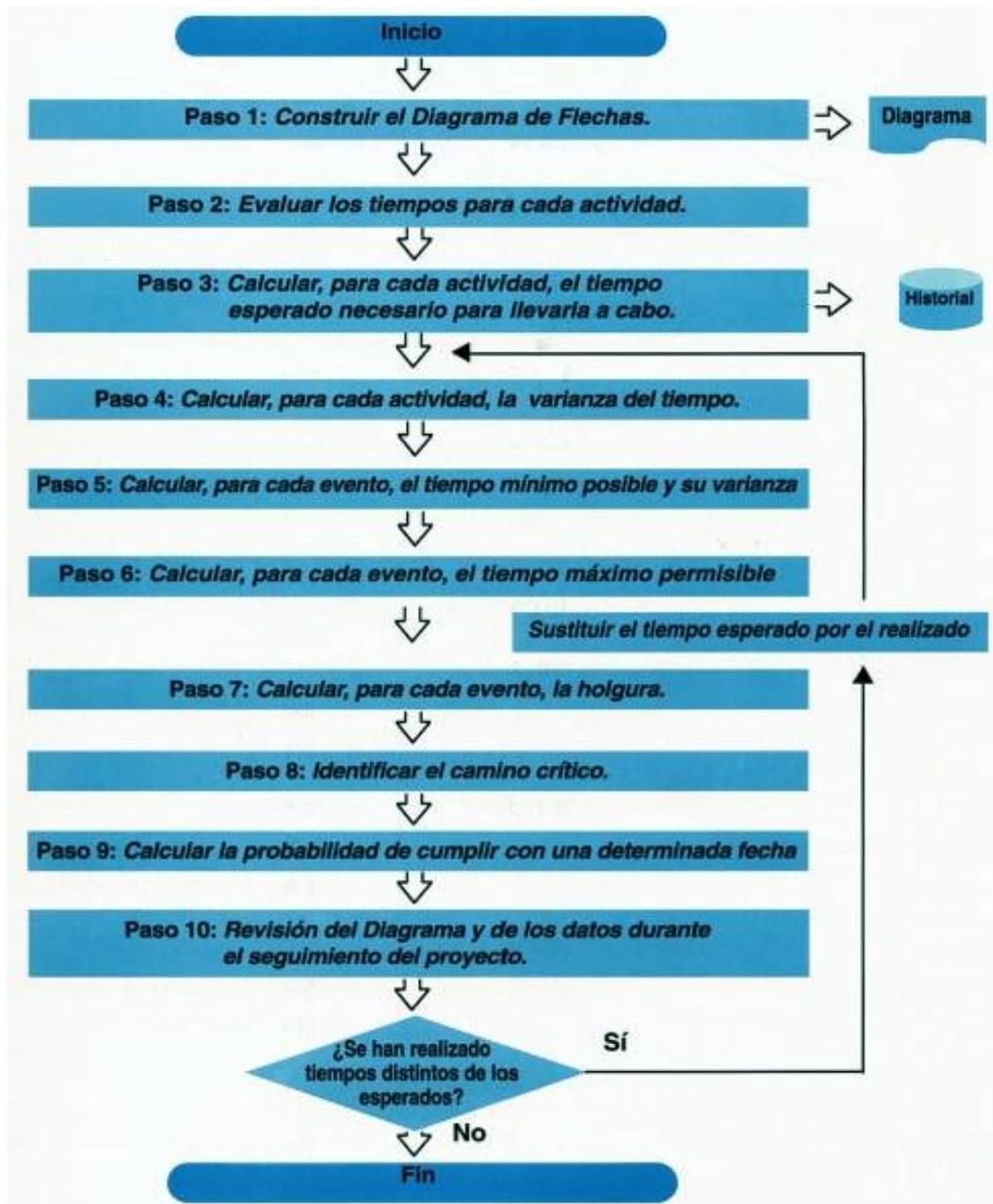


Figura 2.4. Realización de un Análisis PERT (FUNDIBEQ, 2009).

Paso 1: Construir el Diagrama de Flechas

El Diagrama de Flechas se construirá como se ha indicado en el epígrafe 2.4.1.



Paso 2: Evaluar los tiempos para cada actividad

Para cada actividad se harán tres estimaciones acerca del tiempo necesario para llevarla a cabo:

- El tiempo optimista, t_o = es el mínimo período de tiempo posible necesario para realizar la actividad.
- El tiempo más probable, t_m = es la mejor estimación del período de tiempo necesario para llevar a cabo la actividad.
- El tiempo pesimista, t_p = es el máximo período de tiempo que podría tardarse en realizar la actividad.

por tanto: $t_o < t_m < t_p$

Hay que asegurar que todos los tiempos sean expresados en la misma unidad de medida (minutos, días, semanas, etc.).

Paso 3: Calcular, para cada actividad, el tiempo esperado necesario para llevarla a cabo (t_e)

El tiempo estadísticamente esperado (t_e), es el tiempo promedio (media ponderada), que la actividad consumiría si fuese repetida muchas veces.

Para cada actividad se calculará el tiempo esperado, y se aplicará a las evaluaciones de tiempo hechas para la actividad en cuestión en el Paso 2 la fórmula siguiente:

$$t_e = \frac{t_o + 4 \cdot t_m + t_p}{6}$$

El valor t_e es la base de todos los cálculos de tiempos en el Diagrama de Flechas del PERT, y se escribirá para cada actividad sobre la línea que la representa.

Paso 4: Calcular para cada actividad, la varianza del tiempo (σ_{te}^2)

La varianza (σ_{te}^2), indica la incertidumbre asociada con la estimación de la duración de la actividad.

Si la varianza es grande (próxima a 1), hay gran incertidumbre sobre el tiempo de terminación de la actividad. Si la varianza es pequeña (valores inferiores a 0.5), la evaluación de la duración de la actividad será bastante precisa, es decir, las estimaciones optimista y pesimista serán muy parecidas. La varianza se calcula según la fórmula siguiente:

$$\sigma_{te}^2 = \left[\frac{(t_p - t_o)}{6} \right]^2$$



Paso 5: Calcular, para cada evento, el tiempo mínimo posible, T_E , y su varianza (σ^2_{TE})

El T_E de un evento representa el tiempo más breve posible en que el evento puede tener lugar, y se calcula por la suma de los t_e de la secuencia de actividades necesarias para alcanzarlo. Cuando hay más de un camino que conduce a un evento, el camino que consume el mayor tiempo determina el tiempo más breve posible en que puede esperarse alcanzar el evento en cuestión, dado que es necesario realizar las actividades de todos los caminos que llegan a ese evento.

El valor σ^2_{TE} indica el nivel de incertidumbre asociado a la estimación del tiempo T_E . Los valores T_E y σ^2_{TE} de un evento N se calculan de la manera siguiente:

- a) Se empieza con el primer evento (su T_E y su σ^2_{TE} son iguales a cero), se considera luego sus directos sucesores etc..., hasta llegar al último evento del proyecto. El valor T_E del último evento representa el tiempo mínimo esperado para finalizar el proyecto.
- b) Se identifican todos los eventos que preceden directamente al evento N.
- c) Para cada evento N, se añade al T_E del evento N-1 (predecesor) la duración esperada t_e de la actividad que lo conecta con el evento N.
- d) Se elige entre los resultados así obtenidos el mayor, es decir el valor máximo. Este será el único T_E del evento N. Los demás valores obtenidos son irrelevantes y no se volverán a considerar.
- e) Se suma al valor σ^2_{TE} del evento predecesor resultante del punto c), la varianza σ^2_{te} de la actividad que lo conecta con el evento N. El resultado será el único valor σ^2_{TE} correspondiente al evento N.

Los valores T_E así obtenidos se escribirán en el Diagrama de Flechas, por encima del evento correspondiente.

Paso 6: Calcular, para cada evento, el tiempo máximo permisible T_L .

El T_L de un evento representa el tiempo máximo en que debe alcanzarse dicho evento para poder seguir el proyecto tal y como ha sido planificado, el T_L del último evento será el tiempo establecido para finalizar el proyecto. El valor T_L de un evento N se calcula de la manera siguiente:



a) Se empieza con el último evento (= fin del proyecto), operando en sentido inverso hasta el primero.

El T_L del último evento se considera aquí como un dato "externo", ya establecido. (Deseo del cliente, compromiso, fecha "orientativa" interna, a menudo el valor T_E obtenido en el Paso 5 para el evento final del proyecto, etc...).

b) Para cada evento N, se identifican todos los eventos sucesores inmediatos del mismo.

c) Se resta del T_L del evento sucesor al evento N la duración esperada t_e de la actividad que le conecta con el evento N.

d) Se elige entre los resultados así obtenidos el menor. Este será el único T_L del evento N. Los demás valores obtenidos son irrelevantes y no se volverán a considerar.

Los valores T_L así obtenidos, se escribirán en el Diagrama de Flechas debajo del respectivo evento.

Paso 7: Calcular, para cada evento, la holgura $T_L - T_E$

La holgura de un evento es la diferencia entre el tiempo máximo permisible y el tiempo esperado (tiempo mínimo posible) para alcanzarlo. La holgura de un evento puede ser positiva, igual a cero o negativa.

Paso 8: Identificar el camino crítico

El camino crítico es aquella secuencia de actividades, desde el primer evento hasta el último, en la cual los eventos tienen la holgura mínima. En el Diagrama de Flechas el camino crítico se identificará marcando las actividades que lo constituyen con líneas más gruesas.

Paso 9: Cálculo de la probabilidad de cumplir con una determinada fecha (tiempo), P_R

Esta probabilidad se puede calcular tanto para el último evento (final de proyecto), como para cualquier otro evento del Diagrama de Flechas que se considere lo suficientemente importante como para que se le asigne una fecha de terminación propia.

La fecha asignada se indicará con T_S , y la probabilidad de cumplir con ella se determina de la manera siguiente:

a) Se calcula el valor del factor de probabilidad utilizando la fórmula:



$$Z = \frac{T_S - T_E}{\sqrt{\sigma_{TE}^2}}$$

donde Z es el factor de probabilidad, T_E y σ_{TE}^2 los valores correspondientes al evento para el cual se ha establecido el tiempo de terminación T_S .

b) Se determina la probabilidad de cumplir con la fecha establecida, P_R , se lee el valor correspondiente al obtenido para Z en la Tabla de valores de la distribución normal (valores Z y P_R).

Paso 10: Revisión del Diagrama y de los datos durante el seguimiento del proyecto. (Fase de realización).

Para el seguimiento del proyecto, se establecerán fechas o eventos asociados a una revisión del Diagrama.

Se sustituirán, con el fin de actualizar el Diagrama, los tiempos esperados para las actividades que ya se hayan realizado, por los tiempos ciertos alcanzados.

Si resulta oportuno se revisarán también los tiempos para las demás actividades.

Sobre la base de estos datos se volverán a calcular todos los tiempos máximos y mínimos, las holguras y el camino crítico.



2.5- Conclusiones parciales del capítulo

- ✍ El CBQ cuenta entre sus fortalezas con la UMEB, el cual es un laboratorio equipado y con personal cualificado para promover el desarrollo y control de medicamentos seguros y económicamente accesibles; sin embargo, la planificación realizada no logra obtener los resultados esperados.
- ✍ Se observa una adecuada correspondencia entre la norma NC ISO/IEC 17025: 2006 y las regulaciones del CECMED Reg. No. 39/2004 y Reg. No. 37/2012.
- ✍ Los pasos que se describen para la construcción del Diagrama de Flechas y el método PERT resultan adecuados para la supervisión, monitoreo y evaluación del proceso de acreditación.
- ✍ El proceso de acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas queda planificado con 37 eventos y sus respectivas actividades.



Resultados y Discusión



Capítulo III. Resultados y discusión. Aplicación de la Técnica de Evaluación y Revisión de Programas. Replanificación para la acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas

La aplicación de la Técnica de Evaluación y Revisión de Programas implica el planeamiento, la programación y el control de la acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas en el Centro de Bioactivos Químicos. Para la planeación se necesita desglosar el proceso en actividades, estimar recursos, tiempo e interrelaciones entre actividades. La programación demanda detallar fechas de inicio y terminación. El control requiere información sobre el estado actual y analiza posibles trueques cuando surgen dificultades. Con este fin el trabajo realizado utiliza como herramienta el modelo de red probabilista PERT y sigue la secuencia que muestra la Figura 3.1.



Figura 3.1. Hilo conductor del capítulo III.

3.1- Evaluación de los tiempos y de la probabilidad de completar el proceso de acreditación a través de la Técnica de Evaluación y Revisión de Programas

Para llevar a cabo el análisis del proceso de acreditación en la UMEB se parte de los eventos y actividades obtenidos del proceso de planificación previamente realizado (Ramos, 2014). De acuerdo con la herramienta descrita en Capítulo II, para la realización de un Análisis PERT se



procesan los tiempos asignados los cuales estarán expresados en semanas, según criterios de experiencias anteriores aplicadas en el Centro.

En el método PERT se asume que la duración esperada de una actividad es una variable aleatoria que sigue una distribución Beta unimodal (ver Figura 3.2).

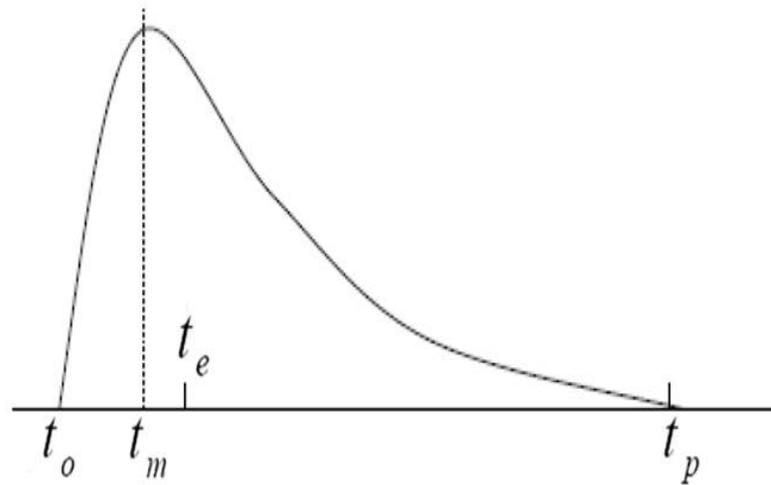


Figura 3.2. Tiempo esperado de una actividad, dado por una variable aleatoria que sigue una distribución Beta unimodal.

La distribución para cualquier actividad se define por tres estimados: tiempo más probable (t_m), tiempo más optimista (t_o) y tiempo más pesimista (t_p).

Con estos valores se obtendrá el tiempo esperado (t_e) a partir del cual se podrá calcular el tiempo mínimo posible (T_E) y el tiempo máximo permisible (T_L). Con la diferencia de T_L y T_E se conseguirán las holguras mínimas, las cuales definen el camino crítico a seguir. Los resultados de los tiempos obtenidos se muestran en la Tabla 3.1. Estos son representados de forma gráfica en la Figura 3.3 donde de forma muy clara se identifican los elementos más críticos del plan y qué problemas potenciales puedan perjudicar el cumplimiento del programa propuesto. Ofrece la posibilidad de simular los efectos de las decisiones alternativas o situaciones imprevistas y una oportunidad para estudiar sus consecuencias en relación con los plazos de cumplimiento de los programas. Aporta la probabilidad de cumplir exitosamente los plazos propuestos.



Tabla 3.1. Cálculo de los tiempos para el análisis PERT (Técnica de Evaluación y Revisión de Programas).

Requisitos de la NC ISO/IEC 17025: 2006	Evento	Orden de eventos	Actividades	semanas			$t_e = \frac{t_o + 4 \cdot t_m + t_p}{6}$	$\sigma_{te}^2 = \left[\frac{(t_p - t_o)}{6} \right]^2$	Camino que llega a cada evento	Tiempo mínimo posible (TE)	TE	Varianza	σ_{TE}^2	Camino sentido inverso	Tiempo máximo permisible (TL)	TL	Holgura = TL-TE
				Tiempo optimista (to)	Tiempo más probable (tm)	Tiempo pesimista (tp)	Tiempo esperado (te)	Varianza del tiempo σ_{te}^2									
	Diagnóstico según NC ISO/IEC 17025: 2006	1	Evaluar el cumplimiento de cada requisito	0	0	0	0	0,00	---	---	0	---	0,00	1;2	15-15=	0	0
	Planificación del proceso de acreditación	2	Planificar cada evento del proceso	14	15	16	15	0,11	1;2	0+15=	15	0+0,11=	0,11	2;3	20-5=	15	0
	Evaluación interna	3	Evaluar cada evento del proceso	2	5	8	5	1,00	2;3	15+5=	20	0,11+1=	1,11	3;4	81-22=	59	0
														3;5	40-20=	20	
4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.15	Confeccionar una política de calidad específica para la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéutica del CBQ	4	Implantar Política de Calidad para UMEB	20	22	24	22	0,44	3;4	20+22=	42	1,11+0,44=	1,55	4;6	86-5=	81	39
5,4	Confeccionar PNO y validar métodos de ensayo según normas existentes	5	Aplicar norma de validación de los ensayos	16	20	24	20	1,78	3;5	20+20=	40	1,11+1,78=	2,89	5;7	116-6=	110	0
														5;8	112-4=	108	
														5;9	88-48=	40	
														5;21	131-0=	131	
4.2, 4.3, 4.13	Reelaborar los PNO de documentación y dar alcance al cumplimiento de la NC ISO/IEC 17025: 2006	6	Implantar el PNO de documentación	3	5	7	5	0,44	4;6	42+5=	47	1,55+0,44=	1,99	6;10	90-4=	86	39
5,3	Confeccionar PNO de condiciones ambientales	7	Implantar el PNO de condiciones ambientales	5	6	7	6	0,11	5;7	40+6=	46	2,89+0,11=	3,00	7;20	121-5=	116	70
5,8	Reelaborar PNO de disposición de desechos Sólidos	8	Implantar el PNO dedisposición de desechos sólidos	3	4	5	4	0,11	5;8	40+4=	44	2,89+0,11=	3,00	8;24	116-4=	112	68
5,5	Elaborar los PNO de los equipos	9	Implantar los PNO de equipos	46	48	50	48	0,44	5;9	40+48=	88	2,89+0,44=	3,33	9;26	108-20=	88	0
4,4	Reelaborar el PNO de Contratación existente y dar alcance al cumplimiento de la NC ISO/IEC 17025: 2006	10	Implantar el PNO de contratación	3	4	5	4	0,11	6;10	47+4=	51	1,99+0,11=	2,10	10;11	94-4=	90	39
4,6	Reelaborar el PNO de compras y evaluación de los proveedores existentes en el CBQ y darle alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	11	Implantar el PNO de compras y evaluación de los proveedores	3	4	5	4	0,11	10;11	51+4=	55	2,10+0,11=	2,21	11;12	98-4=	94	39



Requisitos de la NC ISO/IEC 17025: 2006	Evento	Orden de eventos	Actividades	semanas			$t_e = \frac{t_o + 4 \cdot t_m + t_p}{6}$	$\sigma_{te}^2 = \left[\frac{(t_p - t_o)}{6} \right]^2$	Camino que llega a cada evento	Tiempo mínimo posible (TE)	TE	Varianza	σ_{TE}^2	Camino sentido inverso	Tiempo máximo permisible (TL)	TL	Holgura= TL-TE
				Tiempo optimista (to)	Tiempo más probable (tm)	Tiempo pesimista (tp)	Tiempo esperado (te)	Varianza del tiempo σ_{te}^2									
4,6	Reelaborar los PNO de recepción de mercancías y control de entrada y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	12	Implantar el PNO de recepción de mercancías y control de entrada	3	4	5	4	0,11	11;12	55+4=	59	2,21+0,11=	2,32	12;13	103-5=	98	39
4,7	Confeccionar un PNO que establezca la relación del servicio al cliente (comunicación, retroalimentación)	13	Implantar el PNO para la relación del servicio al cliente	3	5	7	5	0,44	12;13	59+5=	64	2,32+0,44=	2,76	13;14	107-4=	103	39
														13;31	141-0=	141	
4,8	Reelaborar el PNO de quejas existente en el Centro y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	14	Implantar el PNO de quejas existente en el Centro	3	4	5	4	0,11	13;14	64+4=	68	2,76+0,11=	2,87	14;15	125-18=	107	39
4,9, 4,11	Confeccionar un PNO de trabajo no conforme	15	Implantar el PNO de trabajo no conforme	12	19	20	18	1,78	14;15	68+18=	86	2,87+1,78=	4,65	15;16	129-4=	125	39
4,11, 4,12	Reelaborar PNO de no conformidades, acciones correctivas y acciones preventivas del CBQ y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	16	Implantar el PNO de no conformidades, acciones correctivas y acciones preventivas del CBQ	3	4	5	4	0,11	15;16	86+4=	90	4,65+0,11=	4,76	16;17	133-4=	129	39
4,14	Reelaborar PNO de auditorías del CBQ y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	17	Implantar el PNO de auditorías del CBQ	3	4	5	4	0,11	16;17	90+4=	94	4,76+0,11=	4,87	17;18	137-4=	133	39
4,13	Reelaborar PNO de control de registro del CBQ y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	18	Implantar el PNO de control de registro del CBQ	3	4	5	4	0,11	17;18	94+4=	98	4,87+0,11=	4,98	18;19	141-4=	137	39
														18;32	144-0=	144	
4,15	Reelaborar PNO de revisión por la dirección el que existe y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	19	Implantar el PNO de revisión por la dirección	3	4	5	4	0,11	18;19	98+4=	102	4,98+0,11=	5,09	19;32	144-3=	141	39
5,3	Confeccionar PNO orden y limpieza	20	Implantar el PNO de orden y limpieza	3	5	7	5	0,44	7;20	46+5=	51	3+0,44=	3,44	20;21	131-10=	121	70
5,2	Reelaborar los profesiogramas	21	Implementar los profesiogramas	8	10	12	10	0,44	20;21	51+10=	61	3,44+0,44=	3,88	21;22	135-4=	131	70
			Definir los conocimientos necesarios	0	0	0	0	0,00	5;21	40+0=	40						
5,2	Reelaborar PNO de capacitación	22	Implantar PNO de Capacitación	3	4	5	4	0,11	21;22	61+4=	65	3,88+0,11=	3,99	22;23	141-6=	135	70
5,2	Elaborar PNO de supervisión del personal	23	Implantar el PNO de supervisión del personal	5	6	7	6	0,11	22;23	65+6=	71	3,99+0,11=	4,10	23;32	144-3=	141	70



Requisitos de la NC ISO/IEC 17025: 2006	Evento	Orden de eventos	Actividades	semanas			$t_e = \frac{t_o + 4 \cdot t_m + t_p}{6}$	$\sigma_{te}^2 = \left[\frac{(t_p - t_o)}{6} \right]^2$	Camino que llega a cada evento	Tiempo mínimo posible (TE)	TE	Varianza	σ_{TE}^2	Camino sentido inverso	Tiempo máximo permisible (TL)	TL	Holgura= TL-TE
				Tiempo optimista (to)	Tiempo más probable (tm)	Tiempo pesimista (tp)	Tiempo esperado (te)	Varianza del tiempo σ_{te}^2									
5,8	Reelaborar PNO de disposición de desechos líquidos	24	Implantar el PNO de disposición de desechos líquidos	3	4	5	4	0,11	8;24	44+4=	48	3+0,11=	3,11	24;25	120-4=	116	68
5,8	Reelaborar PNO de disposición de desechos biológicos	25	Implantar el PNO de disposición de desechos biológicos	3	4	5	4	0,11	24;25	48+4=	52	3,11+0,11=	3,22	25;30	132-12=	120	68
5,6	Confeccionar un PNO de materiales de referencia	26	Implantar el PNO de materiales de referencia	16	20	24	20	1,78	9;26	88+20=	108	3,33+1,78=	5,11	26;27	118-10=	108	0
5,4	Confeccionar PNO para incertidumbre de métodos biológicos	27	Implantar el PNO para incertidumbre de métodos biológicos	8	10	12	10	0,44	26;27	108+10=	118	5,11+0,44=	5,55	27;28	122-4=	118	0
5,4	Reelaborar PNO de control de datos	28	Implantar el PNO de control de datos	3	4	5	4	0,11	27;28	118+4=	122	5,55+0,11=	5,66	28;29	128-6=	122	0
5,8	Confeccionar PNO de recepción, manipulación, protección, mantenimiento y conservación de los ítems de ensayos	29	Implantar el PNO de recepción, manipulación, protección, mantenimiento y conservación de los ítems de ensayos	4	6	8	6	0,44	28;29	122+6=	128	5,66+0,44=	6,10	29;30	132-4=	128	0
5,9	Confeccionar un PNO para el control de la calidad de los ensayos	30	Implantar el PNO para el control de la calidad de los ensayos	10	12	14	12	0,44	25;30	52+12=	64	6,10+0,11=	6,21	30;31	141-9=	132	0
			Definir el registro de datos	3	4	5	4	0,11	29;30	128+4=	132						
5,1	Reelaborar PNO de Informe de los ensayos	31	Implantar PNO de informe de los ensayos	8	9	10	9	0,11	30;31	132+9=	141	6,21+0,11=	6,32	31;32	144-3=	141	0
			Reflejar parámetros acordados con los clientes en el informe de los ensayos	0	0	0	0	0,00	13;31	64+0=	64						
4,13	Confeccionar la lista de PNO que debe tener el laboratorio según acápite 3.7 de la Reg. 39/2004	32	Avalar por la dirección, los PNO	2	3	4	3	0,11	19;32	102+3=	105	6,32+0,11=	6,43	32;33	158-14=	144	0
			Registro de PNO que debe tener el laboratorio según acápite 3.7 de la Reg. 39/2004	2	3	4	3	0,11	31;32	141+3=	144						
			Involucrar a todo el personal relacionado con el laboratorio	2	3	4	3	0,11	23;32	71+3=	74						
			Registrar todos los PNO	0	0	0	0	0,00	18;32	98+0=	98						
	Prestación de servicio	33	Brindar servicio de diferentes ensayos	12	14	16	14	0,44	32;33	144+14=	158	6,43+0,44=	6,87	33;34	161-3=	158	0
	Auditoría interna	34	Presentar cumplimiento de requisitos	2	3	4	3	0,11	33;34	158+3=	161	6,87+0,11=	6,98	34;35	164-3=	161	0



Requisitos de la NC ISO/IEC 17025: 2006	Evento	Orden de eventos	Actividades	semanas			$t_e = \frac{t_o + 4 \cdot t_m + t_p}{6}$	$\sigma_{te}^2 = \left[\frac{(t_p - t_o)}{6} \right]^2$	Camino que llega a cada evento	Tiempo mínimo posible (TE)	TE	Varianza	σ_{TE}^2	Camino sentido inverso	Tiempo máximo permisible (TL)	TL	Holgura= TL-TE
				Tiempo optimista (to)	Tiempo más probable (tm)	Tiempo pesimista (tp)	Tiempo esperado (te)	Varianza del tiempo σ_{te}^2									
	Ingreso de solicitud para Acreditación	35	Preparar y enviar documentación a la ONARC	2	3	4	3	0,11	34;35	161+3=	164	6,98+0,11=	7,09	35;36	167-3=	164	0
	Auditoría externa	36	Presentar cumplimiento de requisitos	2	3	4	3	0,11	35;36	164+3=	167	7,09+0,11=	7,20	36;37	185-18=	167	0
	Concesión de la Acreditación	37	Obtener acreditación	16	18	20	18	0,44	36;37	167+18=	185	7,20+0,44=	7,64	TL=TE=	185	0	

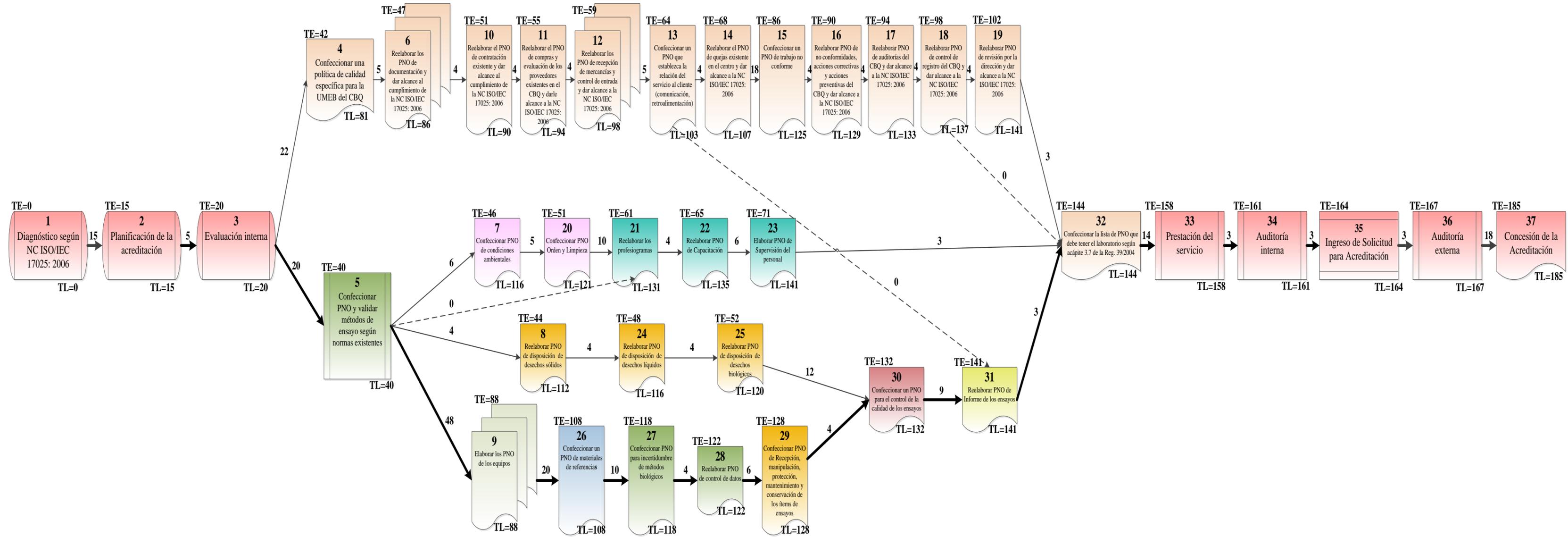


Figura 3.3. Análisis PERT (Técnica de Evaluación y Revisión de Programas, para el proceso de acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas.



El camino crítico es la secuencia de actividades, desde el evento inicial hasta el evento final, que requiere más tiempo, es el que determina la duración real del proyecto completo, ya que dispone de la holgura mínima. En él se centrará siempre la atención, para cualquier tipo de análisis (excepto: búsqueda de empleo "inútil" de recursos).

Se observa holgura de "0" para las actividades que conforman el camino crítico, lo cual se traduce como la necesidad de mantener un estricto control del cumplimiento de las mismas, para no afectar el cronograma del proceso de acreditación. Si una actividad de la ruta crítica se retarda, el proceso como un todo se retarda en la misma cantidad.

El camino crítico está dado por la secuencia: 1, 2, 3, 5, 9, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37; que responde a eventos relacionados con algunos de los requisitos técnicos de la norma NC ISO/IEC 17025: 2006.

Las actividades que no están en la ruta crítica tienen una cierta cantidad de holgura, de la cual pueden ser redistribuidos sus recursos, por lo que estas pueden empezarse más tarde, y permitir que el proyecto como un todo se mantenga en el programa (Escalona, 2003).

El proceso de cálculos realizados de T_E y T_L , define que la acreditación tendrá un período de 185 semanas.

Los valores mayores de las varianzas asociadas al tiempo mínimo posible σ_{TE}^2 , se concentran en los eventos que se corresponden con las actividades de la agencia reguladora que otorga la acreditación. Los valores más pequeños se concentran en los eventos que serán ejecutados por la UMEB, por lo cual resultan de menor nivel de incertidumbre, lo que brinda confianza de los tiempos estimados para el proceso.

Se calcula la probabilidad de cumplir con el último evento que corresponde al final del proceso, ya que se considera importante. Se le asignan fechas de terminación propias, además de la obtenida mediante los cálculos.

semanas	meses	años	Factor de probabilidad	Probabilidad de cumplir con una determinada fecha PR (tabla de valores de la distribución normal)
			$Z = \frac{T_S - T_E}{\sqrt{\sigma_{TE}^2}}$	
180	45,0	3,8	-1,81	0,04
185	46,3	3,9	0,00	0,50
190	47,5	4,0	1,81	0,96



El valor de la σ^2_{TE} es 7,64 y la determinación de su raíz cuadrada es de 2,76.

Se observa que para un tiempo de 180 semanas el valor de probabilidad de cumplir con el proceso, apenas alcanza un valor de 0.04, lo que indica la poca holgura que existe entre los eventos. Para el valor calculado, 185 semanas, se incrementa hasta 0.5 y con un valor superior de 190 semanas se hace real la posibilidad de cumplimiento del proceso, con una probabilidad de 0,96.

Por tanto hay 96 % de probabilidades de que el proceso de acreditación finalice en 190 semanas. La probabilidad de 0,96 resulta la más acertada e indica una menor incertidumbre en el cumplimiento del cronograma y la fecha final del proceso de acreditación de los ensayos en la UMEB.

Cuando los resultados de los métodos analíticos desarrollados en la UMEB, estén sobre la base de los principios de aseguramiento de la calidad, validados y acreditados según la Norma NC ISO/IEC 17025: 2006, serán internacionalmente reconocidos, considerados de referencia para la evaluación de conformidad de los productos de intercambio en el comercio internacional. Es decir, el laboratorio puede demostrar que tiene competencia técnica para la ejecución de los ensayos y por tanto sus resultados serán confiables y exactos. Se evidenciará que cumple con la normativa nacional relacionada y con los estándares de calidad internacionales. Permitirá un posicionamiento como laboratorio de referencia a nivel nacional y con reconocimiento internacional.

3.1.1- Gráfico de Gantt que muestra el tiempo de las actividades

El Gantt es una herramienta gráfica cuyo objetivo es mostrar el tiempo de dedicación previsto para diferentes tareas o actividades a lo largo de un tiempo total determinado. Permite modelar la planificación de las tareas necesarias para la realización de un proyecto, muestra la ocurrencia de actividades en paralelo o en serie en un determinado período de tiempo.

Por esta razón, se requiere el uso de técnicas basadas en redes de precedencia como los grafos PERT, las cuales relacionan las actividades de manera que se puede ver el camino crítico del proyecto y permiten reflejar una escala de tiempos para facilitar la asignación de recursos y determinación del presupuesto.



En el diagrama Gantt, cada actividad es representada en una fila, mientras que las columnas representan semanas del programa, en dependencia de la duración del proyecto. El estimado para cada actividad se muestra a través de una barra horizontal que expresa los tiempos de inicio y terminación de las actividades. Las tareas se pueden colocar en cadenas secuenciales o se pueden realizar simultáneamente (Humarán, 2012).

Las actividades relacionadas con el proceso de acreditación de la UMEB se representan en el gráfico Gantt en el Anexo 1. Este ofrece un complemento gráfico de los tiempos aportados por el análisis PERT y favorece el proceso de toma de decisiones en la redistribución de recursos para el completamiento del proyecto.

3.2- Seguimiento y replanificación del proceso de acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas

Se considera que el monitoreo es una fase permanente en todo el proceso que influye tanto en la etapa de planificación, como en la ejecución del mismo y la evaluación final. Es decir, el monitoreo es el seguimiento sistemático y periódico de la ejecución de una actividad o proyecto para verificar el avance en la ejecución (eficacia), la adecuada utilización de recursos para lograr dicho avance (eficiencia) y la consecución de los objetivos planteados durante el proceso de ejecución (efectividad), con el fin de detectar, oportunamente, deficiencias, obstáculos y/o necesidades de ajuste. Se puede afirmar entonces que la replanificación o reprogramación es un documento de gestión, que se origina por las necesidades de ajuste, producto de las acciones de monitoreo (Concha & Concha, 2011).

Al monitorear y evaluar el desempeño del proceso de acreditación se aprecia la necesidad de tomar decisiones importantes sobre el programa, con vistas a ajustar el cronograma. Se hace necesario definir qué actividades se deben acelerar o realizar de manera simultánea. Para esto se realiza una propuesta de replanificación para ampliar el programa, dada la gran cantidad de actividades claves que aún restan por ejecutar, tal como se muestra en la Tabla 3.2.

La Tabla muestra todos los eventos y actividades del proceso de acreditación. Inicialmente todas fueron planificadas para el 2014. Se hace un corte para evaluar el cumplimiento de las actividades hasta el 20 de abril de 2015. En la columna “evaluación” se refleja el grado de cumplimiento (terminado o atrasado) de acuerdo con la planificación y luego con respecto a la replanificación. Cada actividad se asigna al departamento que debe llevarla a cabo en la columna



“responsabilidad” y en la columna “observaciones” se comenta el porqué de la evaluación asignada.

Las actividades resaltadas en verde son aquellas que pertenecen al camino crítico, que además disponen de una holgura igual a cero. Una holgura igual a cero significa que el proyecto se terminará "probablemente" en la fecha fijada, y es absolutamente aconsejable estudiar la posibilidad de reducir la incertidumbre sobre los tiempos.

La exactitud de las fechas programadas para la replanificación está dada por las bondades que ofrece el método PERT, ya que este analiza las tareas involucradas en completar el proceso, determina el tiempo esperado para completar cada actividad, e identifica el tiempo mínimo necesario para completar el proyecto total. El cumplimiento de las fechas establecidas, pronostica poder terminar el proyecto exactamente en la fecha fijada. Resulta válido comentar que en la planificación del tiempo, se tuvieron en cuenta los períodos de descanso en los meses de abril, agosto y diciembre.

El uso del métodos PERT ayuda a: organizar el proyecto e identificar la relación entre sus actividades, elaborar informes de progresos, estimar tiempo de terminación, poner en relieve las actividades críticas, identificar las actividades que tienen holgura y reasignar recursos en forma productiva, analizar trueques entre costo y tiempo y medir desvíos técnicos, del presupuesto y del plan.

El método PERT, aporta la herramienta que permite planear en forma objetiva, sencilla y práctica, pero a la vez eficaz, todas y cada una de las actividades a realizar para conseguir éxito en los objetivos que pretende obtener el laboratorio de la UMEB.



Tabla 3.2. Seguimiento y replanificación para el proceso de acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas

Evento	Orden de eventos	Actividades	Tiempo esperado (te) (sem)	Fechas Planificadas inicialmente	Evaluación	Fecha de Replanificación	Responsable	Observaciones
Diagnóstico según NC ISO/IEC 17025: 2006	1	Evaluar el cumplimiento de cada requisito	10	6-ene-2014 14-marzo-2014	Terminado	—	Tesis de Grado	
Planificación del proceso de acreditación	2	Planificar cada evento del proceso	5	17-marzo-2014 25-abril-2014	Terminado	—	Tesis de Grado	
Evaluación interna	3	Evaluar cada evento del proceso	5	28-abril-2014 30-mayo-2014	Terminado	—	Tesis de Maestría	Se presentan los resultados en abril-2015
Confeccionar una política de calidad específica para la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas del CBQ	4	Implantar Política de Calidad para UMEB	22	2-junio-2014 28-noviembre-2014	Terminado	—	Tesis de Grado	
Confeccionar PNO y validar métodos de ensayo según normas existentes	5	Aplicar norma de validación de los ensayos	20	2-junio-2014 14-noviembre-2014	Atrasado	Necesita redistribuir recursos para cumplirla <u>inmediatamente</u> . Puede tomar los recursos disponibles del evento 9	UMEB	No existe evidencia de registro de los PNO. No se reportan métodos de ensayo validados
Reelaborar los PNO de documentación y dar alcance al cumplimiento de la	6	Implantar el PNO de documentación	5	2014	Atrasado	1-diciembre-2014 16-enero-2015	UAC	No existe evidencia de nueva versión de los PNO



Evento	Orden de eventos	Actividades	Tiempo esperado (te) (sem)	Fechas Planificadas inicialmente	Evaluación	Fecha de Replanificación	Responsable	Observaciones
NC ISO/IEC 17025: 2006								
Confeccionar PNO de condiciones ambientales	7	Implantar el PNO de condiciones ambientales	6	2014	Atrasado	17-noviembre-2014 9-enero-2015	UMEB	No existe evidencia de registro de PNO
Reelaborar PNO de disposición de desechos sólidos	8	Implantar el PNO de disposición de desechos sólidos	4	17-noviembre-2014 12-diciembre-2014	Atrasado	Necesita redistribuir recursos para cumplirla	UMEB	No existe evidencia de nueva versión del PNO
Elaborar los PNO de los equipos	9	Implantar los PNO de equipos	48	17-noviembre-2014 4-diciembre-2015	Terminado	—	UMEB	Al estar culminada esta actividad de la ruta crítica, puede adelantarse el proceso como un todo en la misma cantidad de tiempo
Reelaborar el PNO de contratación existente y dar alcance al cumplimiento de la NC ISO/IEC 17025: 2006	10	Implantar el PNO de contratación	4	2014	Atrasado	19-enero-2015 13-febrero-2015	UAC	No existe evidencia de nueva versión del PNO
Reelaborar el PNO de compras y evaluación de los proveedores existentes en el CBQ y darle alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	11	Implantar el PNO de compras y evaluación de los proveedores	4	2014	Atrasado	16-febrero-2015 13-marzo-2015	UAC	No existe evidencia de nueva versión del PNO
Reelaborar los PNO de recepción de mercancías y control de entrada y dar	12	Implantar el PNO de recepción de mercancías y control de entrada	4	2014	Atrasado	16-marzo-2015 10-abril-2015	UAC	No existe evidencia de nueva versión del PNO



Evento	Orden de eventos	Actividades	Tiempo esperado (te) (sem)	Fechas Planificadas inicialmente	Evaluación	Fecha de Replanificación	Responsable	Observaciones
alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006								
Confeccionar un PNO que establezca la relación del servicio al cliente (comunicación, retroalimentación)	13	Implantar el PNO para la relación del servicio al cliente	5	2014	Atrasado	20-abril-2015 22-mayo-2015	UAC	No existe evidencia de registro de PNO
Reelaborar el PNO de quejas existente en el Centro y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	14	Implantar el PNO de quejas existente en el Centro	4	2014		25-mayo-2015 19-junio-2015	UAC	
Confeccionar un PNO de trabajo no conforme	15	Implantar el PNO de trabajo no conforme	18	2014		22-junio-2015 20-noviembre-2015	UAC	
Reelaborar PNO de no conformidades, acciones correctivas y acciones preventivas del CBQ y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	16	Implantar el PNO de no conformidades, acción correctivas y acción preventivas del CBQ	4	2014		23-noviembre-2015 8-enero-2016	UAC	
Reelaborar PNO de auditorías del CBQ y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	17	Implantar el PNO de auditorías del CBQ	4	2014		11-enero-2016 5-febrero-2016	UAC	
Reelaborar PNO de control de registro del CBQ y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025:	18	Implantar el PNO de control de registro del CBQ	4	2014		8-febrero-2016 4-marzo-2016	UAC	



Evento	Orden de eventos	Actividades	Tiempo esperado (te) (sem)	Fechas Planificadas inicialmente	Evaluación	Fecha de Replanificación	Responsable	Observaciones
2006								
Reelaborar PNO de revisión por la dirección y dar alcance a la NC ISO/IEC 17025: 2006	19	Implantar el PNO de revisión por la dirección	4	2014		7-marzo-2016 1-abril-2016	UAC	
Confeccionar PNO orden y limpieza	20	Implantar el PNO de orden y limpieza	5	2014	Atrasado	12-enero-2015 13-febrero-2015	UMEB	
Reelaborar los profesiogramas	21	Implementar los profesiogramas	10	2014	Atrasado	16-febrero-2015 30-abril-2015	UMEB	No existe evidencia de actualización de profesiogramas
		Definir los conocimientos necesarios	0	—	—	—	—	Está relacionada con la actualización de profesiogramas
Reelaborar PNO de capacitación	22	Implantar PNO de capacitación	4	2014	Atrasado	4-mayo-2015 29-mayo-2015	UMEB	No existe evidencia de implementación del PNO
Elaborar PNO de supervisión del personal	23	Implantar el PNO de supervisión del personal	6	2014		1-junio-2015 10-julio-2015	UMEB	
Reelaborar PNO de disposición de desechos líquidos	24	Implantar el PNO de disposición de desechos líquidos	4	2014	Atrasado	15-diciembre-2014 23-enero-2015	UAC	No existe evidencia de nueva versión del PNO
Reelaborar PNO de disposición de desechos biológicos	25	Implantar el PNO de disposición de desechos biológicos	4	2014	Atrasado	26-enero-2015 20-febrero-2015	UAC	No existe evidencia de nueva versión del PNO
Confeccionar un PNO de materiales de referencias	26	Implantar el PNO de materiales de referencia	20	2014		7-diciembre-2015 13-mayo-2016	UMEB	
Confeccionar PNO	27	Implantar el PNO	10	2014		16-mayo-2016	UMEB	



Evento	Orden de eventos	Actividades	Tiempo esperado (te) (sem)	Fechas Planificadas inicialmente	Evaluación	Fecha de Replanificación	Responsable	Observaciones
para incertidumbre de métodos biológicos		para incertidumbre de métodos biológicos				22-julio-2016		
Reelaborar PNO de control de datos	28	Implantar el PNO de control de datos	4	2014		22-agosto-2016 16-septiembre-2016	UMEB	
Confeccionar PNO de recepción, manipulación, protección, mantenimiento y conservación de los ítems de ensayos	29	Implantar el PNO de recepción, manipulación, protección, mantenimiento y conservación de los ítems de ensayos	6	2014		19-septiembre-2016 28-octubre-2016	UMEB	
Confeccionar un PNO para el control de la calidad de los ensayos	30	Implantar el PNO para el control de la calidad de los ensayos	12	2014		23-febrero-2015 22-mayo-2015	UMEB	No existe evidencia de registro de PNO
		Definir el registro de datos	4	2014		31-octubre-2016 25-noviembre-2016	UMEB	
Reelaborar PNO de Informe de los ensayos	31	Implantar PNO de informe de los ensayos	9	2014		28-noviembre-2016 10-febrero-2016	UMEB	
		Reflejar parámetros acordados con los clientes en el informe de los ensayos	0	—	—	—	—	—
Confeccionar la lista de PNO que debe tener el laboratorio según acápite 3.7 de la	32	Avalar por la dirección, los PNO	3	2014		4-abril-2016 29-abril-2016	UMEB	
		Registro de PNO que debe tener el	3	2014		13-julio2015 28-agosto-2015	UMEB	



Evento	Orden de eventos	Actividades	Tiempo esperado (te) (sem)	Fechas Planificadas inicialmente	Evaluación	Fecha de Replanificación	Responsable	Observaciones
Reg. 39/2004		laboratorio según acápite 3.7 de la Reg. 39/2004						
		Involucrar a todo el personal relacionado con el laboratorio	3	2014		13-febrero-2017 3-marzo-2017	UMEB	
		Registrar todos los PNO	0	—	—	—	—	Está relacionado con la lista de PNO
Prestación de servicio	33	Brindar servicio de diferentes ensayos	14	2014		6-marzo-2017 16-junio-2017	UMEB	
Auditoría interna	34	Presentar cumplimiento de requisitos	3	2014		19-junio-2017 7-julio-2017	Dirección de la Calidad	
Ingreso de solicitud para Acreditación	35	Preparar y enviar documentación a la ONARC	3	2014		10-julio-2017 25-agosto-2017	UMEB	
Auditoría externa	36	Presentar cumplimiento de requisitos	3	2014		28-agosto-2017 15-septiembre-2017	ONARC	
Concesión de la Acreditación	37	Obtener acreditación	18	2014		18-septiembre-2017 26-enero-2018	ONARC	



3.3- Conclusiones parciales del capítulo

- ✍ El método PERT ofrece una visión completa, ordenada y detallada del proceso de acreditación, lo cual facilita las revisiones del proceso y de su planificación. Además, establece un camino crítico que determina la duración real del proyecto completo.
- ✍ El PERT permite hacer frente a cambios en los planes o en las situaciones una vez que se haya empezado ya la implantación del proyecto, teniendo en cuenta la holgura de las actividades.
- ✍ El análisis PERT prevé un período de ejecución de 37 eventos en 185 semanas, lo que representa una probabilidad de cumplir con la fecha establecida de un 50 %.
- ✍ Se realiza una replanificación de las actividades acorde con los tiempos necesarios para el desarrollo de las mismas.



Conclusiones



Conclusiones

1. La utilidad de diagrama PERT como herramienta para monitorear, evaluar y controlar permite enfrentar la implantación del Sistema de Gestión de la Calidad en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas del CBQ, según las características de desarrollo de este proceso y la necesidad de acreditación de los ensayos.
2. Mediante el Diagrama de Flechas se establece que el proceso de acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas queda planificado en una secuencia de 37 eventos y sus respectivas actividades. Los recursos del laboratorio son adecuados para el desarrollo de estos eventos.
3. El análisis PERT prevé un período de ejecución de 185 semanas para culminar el proceso y establece el camino crítico con holgura “0”, lo cual indica la necesidad de mantener un estricto control del cronograma del proceso de acreditación.
4. El desarrollo del Análisis PERT permite construir la Matriz para el seguimiento y replanificación del proceso de acreditación de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas con las fechas de inicio y culminación de cada actividad.

R

Recomendaciones



Recomendaciones

- ✍ Identificar los problemas actuales y potenciales que existen en el proceso de acreditación de los ensayos en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéuticas, y poner especial atención en el camino crítico señalado.
- ✍ Plantearse diversas alternativas de acción, respecto a la redistribución de los recursos con vistas a cumplir el cronograma.
- ✍ Utilizar la replanificación como herramienta, para la confección de los planes de trabajo de sus recursos humanos.



Bibliografia



Bibliografía

- 1- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Res. No. 20/2001 *Requerimientos para la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para el Registro de los Productos Farmacéuticos Multiorigen.*
- 2- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Reg. No. 39/2004 *Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio No Clínico de Seguridad Sanitaria y Medio Ambiental.*
- 3- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Reg. No. 18/2007 *Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.*
- 4- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Reg. No. 48/2007 *Requisitos para Aplicar y/o Diseñar un Ensayo de Disolución en Cápsulas y Tabletas de Liberación Inmediata.*
- 5- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Reg. No. 16/2012 *Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.*
- 6- Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Reg. No. 37/2012 *Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos.*
- 7- Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Anexo No. 1/2014 de Reg. No. 37/2012 *de las Buenas Prácticas para Laboratorio de Control de Medicamentos. Validación de Métodos Análíticos.*
- 8- Centro de Bioactivos Químicos (CBQ). 2014 *Manual de la Calidad del Centro de Bioactivos Químicos versión 5.*
- 9- Concha Machaca, M., & Concha Machaca, H. (2011). Gestión de monitoreo en la ejecución de proyectos agropecuarios. Recuperado de <http://www.monografias.com/trabajos89/gestion-monitoreo-ejecucion-proyectos-agropecuarios/gestion-monitoreo-ejecucion-proyectos-agropecuarios2.shtml>. Fecha de consulta: 12 de enero de 2015.
- 10- Escalona Moreno, I. (2003). Investigación de operaciones-redes y la administración de proyectos (CPM y PERT). Recuperado de <http://www.gestiopolis1.com/recursos/documentos/archivodocs/degerencia/gero2/iopertcpm.zip>. Fecha de consulta: 12 de enero de 2015.
- 11- European Medicines Agency (EMA). Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, 2010 *Committee for medicinal products for human use: Guideline on the investigation of bioequivalence.* Recuperado de <http://www.ema.europa.eu>. Fecha de consulta: 23 de diciembre de 2014.



- 12- Food and Drug Administration (FDA). 1997 *Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. Recuperado de <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>. Fecha de consulta: 23 de diciembre de 2014.
- 13- Food and Drug Administration (FDA). 1999 *Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Average, Population, and Individual Approaches to Establishing Bioequivalence*. Recuperado de <http://www.fda.gov/cder/guidance/index/htm>. Fecha de consulta: 23 de diciembre de 2014.
- 14- Food and Drug Administration (FDA). 2000 *Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*. Recuperado de <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Fecha de consulta: 23 de diciembre de 2014.
- 15- Fundación Iberoamericana para la Gestión de la Calidad (FUNDIBEQ). *Diagrama de flechas*. Recuperado de http://www.fundibeq.org/opencvms/export/sites/default/PWF/downloads/gallery/methodology/tools/diagrama_de_flechas.pdf. Fecha de consulta: 26 de diciembre de 2014.
- 16- García, V. (2013a). Monitoreo, evaluación y control del proyecto (pp. 12). Recuperado de http://www.coffeekids.org/wp-content/uploads/2013/10/Fase_Monitoreo-y-Evaluacion-de-proyectos_Victor-Garcia.pdf. Fecha de consulta: 16 de enero de 2015.
- 17- García, V. (2013b). Fase Monitoreo y Evaluacion de proyectos. Recuperado de http://www.coffeekids.org/wp-content/uploads/2013/10/Fase_Monitoreo-y-Evaluacion-de-proyectos_Victor-Garcia.pdf. Fecha de consulta: 2 de septiembre de 2014.
- 18- Génessis, A. (2011). Creación de Gestión de Proyectos / utilización del método PERT. Recuperado de <http://garayamichea.blogspot.com/2011/11/creacion-de-gestion-de-proyectos.html> Fecha de consulta: 12 de enero de 2015
- 19- Glejberman, D. (2009). El marco lógico para la formulación y evaluación de proyectos (pp. 9). Recuperado de <http://www.ine.gub.uy/varios/llamados/llamados%202009/TEXTO%20MARCO%20LOGICO.pdf>. Fecha de consulta: 16 de abril de 2015.
- 20- GrupoACMS Consultores. *Proceso de implantación y acreditación ISO 17025*. Recuperado de http://www.grupoacms.com/admin/documentos/proceso_de_implantacion_y_acreditacion_iso_17025.pdf. Fecha de consulta: 26 de diciembre de 2014.



- 21- Huber, L. (2009). Conocimiento e implantación de la norma ISO/IEC 17025. Guía básica (pp. 64). Recuperado de <http://www.chem.agilent.com/Library/primers/Public/5990-4540ES.pdf> doi:5990-4540ES. Fecha de consulta: 16 de enero de 2015.
- 22- Humarán, J., Franco, B., Ramos, J., & Geraldo, A. (Producer). (2012). CPM, PERT Y GANTT. [Presentación] Recuperado de <http://es.slideshare.net/javierhumaran/cpm-pert-y-gantt?related=3> Fecha de consulta: 10 de enero de 2015
- 23- Jáuregui G, A. (2001). El uso de diagramas de redes como instrumentos de control y orden. Recuperado de <http://www.gestiopolis.com/canales/gerencial/articulos/15/digryredes.htm>. Fecha de consulta: 10 de enero de 2015.
- 24- Ministerio de Economía y Planificación. Res. No. 834/2013 *Objeto social*.
- 25- Navarrete Salazar, A. (2013). *Gestión de información para proyectos*. Tarea. Universidad Ecotec. Ecuador. Recuperado de http://docs.universidadecotec.edu.ec/tareas/2013D/COM271/alum/2011540717_3029_2013D_COM271_Gestion_de_informacion_de_proyectos.docx.
- 26- Nuñez, L. (2015). Comienzo de Planificación de proyectos Enfoque EML Recuperado de <http://luxosuseadicto.blogspot.com/2015/03/comienzo-de-planificacion-de-proyectos.html>. Fecha de consulta: 16 de abril de 2015.
- 27- Órgano Nacional de Acreditación de la República de Cuba. *Entidades Acreditadas en Cuba*. Recuperado de www.onarc.cubaindustria.cu. Fecha de consulta: 29 de septiembre de 2014.
- 28- Ramos Méndez, R. (2014). *Diseño de las bases organizativas para la acreditación del laboratorio de la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéutica*. (Tesis de grado), Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas, Villa Clara, Cuba.
- 29- Rojas Zerpa, J. F. (2003). Técnicas de planeación. Recuperado de <http://www.gestiopolis1.com/recursos/documentos/archivodocs/degerencia/tecplajfrz.zip>. Fecha de consulta: 12 de enero de 2015.
- 30- S/A. (2015). Marco lógico. Recuperado de http://es.wikipedia.org/wiki/Marco_l%C3%B3gico. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2015.
- 31- S/A. Matriz del marco lógico. Definiciones y enfoque al proyecto. Recuperado de <http://www.recipe101.info/tag/...%20DE%20LA%20MATRIZ%20DEL%20MARCO%20L%C3%93GICO%20%28Definiciones%20y%20Enfoque%20al%20Proyecto>. Fecha de consulta: 16 de abril de 2015.



- 32- S/A. (2012). Metodología para el seguimiento y evaluación del plan estratégico de desarrollo institucional y de los planes operativos Dirección de Planeamiento (Ed.) (pp. 14). Recuperado de <http://www.utc.edu.ec/utc3/Portals/0/utc/pdfs/METODOLOG%C3%8DA%20SEGUIMIENTO%20Y%20EVALUACION%20N%20PEDI.pdf>. Fecha de consulta: 26 de septiembre de 2014.
- 33- Sigueñas Calderón, A. (Producer). (2011). Administración de Proyectos en Sistemas de Información. [Presentación] Recuperado de <http://es.slideshare.net/reovatio21/pert-cpm-9846497?related=1> Fecha de consulta: 10 de enero de 2015.
- 34- Valdés Peña, I. J., Díaz Ferrer, D., & Pérez Medinilla, T. (2013). Acreditación de laboratorios de ensayo y calibración, procedimiento para facilitar el proceso. *Revista Infociencia*, 17(1). Recuperado de <http://infociencia.idict.cu/infociencia/article/download/221/198>. Fecha de consulta: 4 de septiembre de 2014.
- 35- World Health Organization (WHO). WHO Technical Report Series, No. 937, Annex 8, 2006 *WHO "Multisource document": Proposal to waive in vivo bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms.*

AF

Anecco

Orden de eventos	semanas	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185
	Tiempo esperado (te) (sem)																									
1	10																									
2	5																									
3	5																									
4	22																									
5	20																									
6	5																									
7	6																									
8	4																									
9	48																									
10	4																									
11	4																									
12	4																									
13	5																									
14	4																									
15	18																									
16	4																									
17	4																									
18	4																									
19	4																									
20	5																									
21	10																									
22	4																									
23	6																									
24	4																									
25	4																									
26	20																									
27	10																									
28	4																									
29	6																									
30	12																									
30	4																									
31	9																									
31	0																									
32	3																									
32	3																									
32	3																									
33	14																									
34	3	3																								
35	3		1	2	3																					
36	3					1	2	3																		
37	18								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18