

Universidad Central “Marta Abreu” de las Villas

Facultad de Ingeniería Industrial y Turismo

Departamento de Ingeniería Industrial

Trabajo de Diploma



Título: Diseño del sistema de control de la calidad de los servicios de ensayos biológicos en el Centro de Bioactivos Químicos

Autora: Blanca Celia Basallo Torres

Tutores: Dra. C Mirta Elena Cuellar de la Cruz
Dr. C Luis Ramón Bravo Sánchez

curso: 2013-2014

*Bienaventurado el hombre que halla la sabiduría, y que
obtiene la inteligencia; porque su ganancia es mejor que la
ganancia de la plata y sus frutos más que el oro fino*

Proverbios 3: 13-14



Dedicataria

- ❁ *Al único y sabio Dios a él sea toda la gloria la honra y honor*
- ❁ *A mi mamá, por darme fuerzas y confiar en mí en todo momento*
- ❁ *A mi hermano Alejandro por su cariño*
- ❁ *Y en especial a la memoria de mi abuelita Blanca*



Agradecimientos

🌸 Gracias a mi Dios, por ser quien guía mis pasos, por no abandonarme nunca, protegerme y bendecirme siempre, y quien me da la fortaleza y la sabiduría necesaria para cumplir mis metas.

🌸 Gracias a mi mamá, Idania Torres, lo más grande que Dios me ha regalado a lo largo de mi vida, por su amor, y apoyo incondicional en cada una de mis metas. Te amo mami.

🌸 Gracias a mi hermano Alex, por estar siempre a mi lado, por su constante cariño y confianza.

🌸 Gracias a mi familia, en especial a mis primas Elizabeth y Yamila quienes me apoyaron para que este sueño se hiciera realidad.

🌸 Gracias a los mejores amigos que Dios me ha regalado Lissandra y Ernesto, por ayudarme tanto, por su entusiasmo, comprensión y sobre todo por estar en los momentos importantes de mi vida.

🌸 Gracias Lissy por ser más que amiga, una hermana, por estar siempre dispuesta ayudarme, por tu constante preocupación y confianza y por quererme como lo haces. Eres especial.

🌸 Gracias Erne por llenar de alegría mi vida, por hacerme sentir la bailarina más especial del mundo, y permitirme formar junto a ti el "Dúo Enigma", conocerte fue encontrar un tesoro.

🌸 Gracias a Tomasita, Cuca y Mary por abrirme las puertas de su casa, y hacerme sentir parte de la familia, por su cariño, apoyo y afecto en todo momento.

🌸 Gracias a mis amigos de siempre, Reisel, Indira, Nelsy, Lismeyvis, Dianelis, Rikel, Dania, Mey, Zele, Yudy, Felix, Yudenis, Humberto, Yoan, Yadán, Yosvany, por su amor, por protegerme, guiarme, aconsejarme y ayudarme incondicionalmente, por estar siempre a mi lado cuando más los necesité, por sus constantes oraciones para la realización de todos mis objetivos. Son una bendición en mi vida.

🌸 Gracias a mis amigos y todos mis compañeros, de estos, maravillosos cinco años los que me ofrecieron su apoyo en todo momento y animaron siempre a seguir adelante, en especial a Pupo, Stephen, Dayán, Ronald, Dinay, Osmar, Laurita, Yanet, Annabelle, Lismary, Melbys, por compartir conmigo triunfos y tropiezo.

🌸 Gracias a Riky, Alied, Albert, Yisly, Adriana, Loraine, personas como ustedes nunca pensé encontrar, pero me siento feliz de contar con su amistad y haber podido compartir juntos aventuras inolvidables.

🌸 Gracias a mis tutores por su dedicación, apoyo y conocimientos impartidos a lo largo de la realización de este proyecto. Son los mejores del mundo.

🌸 A todos los profesores que contribuyeron a mi preparación como profesional.

🌸 Gracias al CBQ por permitirme ejecutar este proyecto en sus instalaciones.

🌸 Gracias a la UCLV por brindarme el conocimiento necesario para poderlo implementar en la realización de este proyecto.

🌸 Gracias a Diosdado, Pedro, Alain, por contribuir a que hoy pueda graduarme.

🌸 A todas las personas maravillosas que encontré en esta Universidad, y que nunca olvidare.

🌸 A todos mil gracias.



Resumen



RESUMEN

En este trabajo de tesis se identificaron las particularidades que presenta el control de calidad en los servicios de ensayos biológicos en el Centro de Bioactivos Químicos que, dependiendo del tipo de ensayo, debe ajustarse a normativas especiales vigentes. Para completar el Sistema de Gestión de la Calidad resultó indispensable diseñar un sistema de control de la calidad de los servicios que garantice el cumplimiento de los requisitos regulatorios y del cliente. El procedimiento propuesto para el diseño del sistema de control de calidad de los servicios de ensayos biológicos cumple con las expectativas de la investigación, pues permite identificar el estado del proceso de ensayos, las fuentes de fallo, el establecimiento de los puntos críticos, el diseño de las inspecciones necesarias, así como la posibilidad de hacer la planificación del sistema de control de la calidad. Se identificaron nueve fuentes de fallo que pueden afectar la calidad del servicio, se definió el tiempo total de realización del servicio de ensayos biológicos y se incluyeron cuatro puntos críticos de control, con vistas a seleccionar el objeto de control y crear una base para la evaluación de la conformidad del servicio. Finalmente, quedó establecido el diseño del sistema de control de la calidad para estos servicios con todos sus elementos: puntos críticos de control, hoja de verificación para la inspección y planificación del sistema de control de calidad. Se demostró la efectividad del diseño del sistema de control de la calidad a los servicios de ensayos biológicos mediante la inspección al protocolo de investigación en el punto crítico de control uno.



Abstract



ABSTRAC

In this thesis work, the peculiarities of the quality control services for bioassays in the Chemical Bioactive Center which, depending on the type of test, must conform to special regulations in place were identified. To complete the system of quality management, it was essential to design a system of quality control services to ensure compliance with regulatory and customer requirements. The proposed procedure for the design of the quality control system for bioassays services meet the expectations of the research , as it allows to identify the status of the testing process , sources of error , the establishment of the critical points , the design of the necessary inspections and the possibility of planning the quality control system. Nine sources of error that can affect the quality of service are identified, the total time of performing the service of biological assays was defined and four critical control points were included, in order to select the control object and create a basis for evaluation of the conformity of the service. Finally, the design of the system for quality control for these services with all its elements was established: critical control points, check sheet for the inspection and planning of the quality control system. The effectiveness of the design for the quality control system for bioassays services by inspecting the research protocol at the critical control point one was demonstrated.



Índice

**ÍNDICE**

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO- REFERENCIAL DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.1 Introducción	5
1.2 Calidad. Conceptos	6
1.3 Gestión de la Calidad	7
1.4 Planificación de la calidad	8
1.5 Control de la Calidad.....	9
1.6 Control de la calidad de los servicios	11
1.7 Control de la calidad en el laboratorio	16
1.8 Normalización y Regulaciones para laboratorios de ensayos.....	18
1.8.1 Norma ISO/IEC 17025:2006.....	18
1.8.2 Buenas Prácticas Farmacéuticas (BPF).....	19
1.9 Ensayos Biológicos	20
1.9.1 Toxicológicos.....	21
1.9.2 Ecotoxicológicos	22
1.9.3 Bioequivalencia.....	24
1.10 Antecedentes de los servicios de ensayos biológicos en el CBQ	25
1.11 Conclusiones Parciales	25
CAPÍTULO II. PROCEDIMIENTO PARA EL DISEÑO DEL SISTEMA DE CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS	28
2.1 Caracterización del Centro de Bioactivos Químicos	29
2.2. Propuesta del procedimiento para el diseño del sistema de control de la calidad de los servicios de ensayos biológicos.....	32
2.2.1 Identificación y descripción del proceso de servicios de ensayos biológicos que se desarrollan en el laboratorio objeto de estudio.....	34
2.2.2 Selección de los expertos para conformar el grupo de trabajo.....	38



2.3 Identificación de las fuentes fallos (blueprinting)	39
2.2.3 Identificación de los puntos críticos de control y medidas preventivas.....	42
2.4 Conclusiones parciales	46
CAPÍTULO III DISEÑO DEL SISTEMA DE CONTROL DE LA CALIDAD PARA EL PROCESO DE SERVICIOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS	48
3.1 Introducción	48
3.2 Diseño de la inspección en cada punto crítico de control	49
3.2.1 El "Análisis de Contenido" como herramienta para el diseño de la inspección en los puntos críticos de control	49
3.2.1 Elementos de entrada del diseño	50
3.3 Planificación del sistema de control de la calidad a los ensayos biológicos	63
3.4. Verificación del funcionamiento de la hoja de verificación diseñada mediante la inspección de un protocolo de ensayo biológico en el PCC ₁	65
3.5 Conclusiones parciales	65
CONCLUSIONES.....	68
RECOMENDACIONES	70
BIBLIOGRAFÍA	72
ANEXOS.....	77



Introducción



INTRODUCCIÓN

En los momentos actuales ofrecer calidad constituye un permanente desafío tanto para las empresas privadas como para las instituciones estatales. Diversos factores contribuyen a que ese reto sea cada día más apremiante, sobre todo en situaciones económicas difíciles, como es el caso de Cuba, en las que optimizar los recursos es indispensable.

El Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) cuenta con un sistema integrado de gestión de la calidad ISO-BPF, sin embargo, el alcance a los servicios de ensayos biológicos no está incluido en el sistema actual.

Por otra parte, el CBQ ha diseñado y establecido servicios de ensayos biológicos con la intención de obtener ingresos por esta vía, lo que implica el cumplimiento del ámbito regulador farmacéutico, Buenas Prácticas Farmacéuticas, así como la norma NC ISO/IEC 17025:2006.

Uno de los aspectos que limita el desempeño adecuado de estos servicios son las deficiencias en el control de la calidad para este tipo de ensayos, lo que afecta directamente la evaluación de conformidad del servicio y simultáneamente propicia el incumplimiento de las normas y regulaciones, por lo que no están creadas las bases para la futura acreditación de estos ensayos.

Esta realidad se presenta como la **situación problemática** de la investigación, debido a que aplicar el Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) es una premisa actual del país, reflejada en los lineamientos de la política económica y social, en correspondencia con las normas establecidas y las exigencias de los clientes.

Dada la situación problemática, se define como **problema científico de la investigación**: No contar con el control de la calidad que garantice el cumplimiento de las regulaciones y normas establecidas en los servicios de ensayos biológicos del Centro de Bioactivos Químicos.

Para darle solución al problema científico se plantea la siguiente **hipótesis**.

Si se diseña un sistema de control de la calidad basado en el acatamiento de los elementos regulatorios vigentes para los ensayos biológicos y la competencia de los laboratorios, es posible garantizar el cumplimiento de las regulaciones y normas establecidas en los servicios de ensayos biológicos.



En correspondencia con la hipótesis planteada se traza como **objetivo general**

Diseñar el sistema de control de la calidad basado en los elementos regulatorios vigentes para los ensayos biológicos del Centro de Bioactivos Químicos.

Para el logro de este objetivo general se definen los siguientes **objetivos específicos**:

1. Proponer un procedimiento para el diseño del sistema de control de la calidad para el servicio de ensayos biológicos.
2. Seleccionar el objeto de control mediante la identificación de las fuentes de fallo y los puntos críticos de control.
3. Diseñar un sistema de control de la calidad para el proceso de servicios de ensayos biológicos del CBQ.
4. Verificar el funcionamiento del sistema de control de la calidad mediante el empleo de los procedimientos diseñados en el seguimiento de un ensayo.

La hipótesis quedará validada si:

A partir de un proceder estructurado, científicamente argumentado, se logran detectar los modos de fallo y puntos de control que inciden en la no calidad del servicio durante el desarrollo de los ensayos biológicos, se diseña el procedimiento de inspección necesario para el control, se planifica su realización y se verifica el sistema mediante la inspección a uno de los puntos de control establecidos.

Para el desarrollo de la investigación se emplean técnicas como: observación directa, entrevistas, método de expertos, diagramas de flujo, diagrama sistémico o de árbol, hojas de verificación, entre otras, que contribuyen al rigor científico a los resultados.

Para dar cumplimiento a la hipótesis y los objetivos planteados, la investigación ha quedado estructurada de la forma siguiente:

Capítulo 1: Se confecciona un marco teórico referencial que permite establecer los conceptos básicos necesarios y evidencia la necesidad de desarrollar la investigación.

Capítulo 2: Se propone un procedimiento para el diseño del sistema de control de la calidad de los servicios de ensayos biológicos en función de cumplir las exigencias regulatorias, lograr la evaluación de la conformidad y por consiguiente la satisfacción del cliente.

Capítulo 3: Se diseña la inspección para cada punto crítico de control y a través de ella se verifica uno de dichos puntos críticos de control establecidos.



Factibilidad

Es factible desarrollar esta investigación debido a la necesidad que presenta el CBQ de demostrar conformidad en los servicios de ensayos biológicos, además, están creadas las condiciones para el desarrollo del trabajo y se cuenta con los recursos tangibles necesarios para su realización.

Valor metodológico

El trabajo, propone un procedimiento para el diseño del sistema de control de la calidad para el servicio de ensayos biológicos que puede ser utilizado para este fin en instituciones del sector farmacéutico dispuestas a la prestación de servicios.

Valor práctico

Los resultados de la investigación proveen al CBQ del sistema de control de la calidad para los servicios de ensayos biológicos y proporcionan la herramienta de inspección necesaria para el funcionamiento de este sistema.



Capítulo I



CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO- REFERENCIAL DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 Introducción

Para la realización del trabajo se hace necesaria la búsqueda de definiciones y conceptos relacionados con el tema de la investigación. Dicha búsqueda se guía mediante el hilo conductor de la figura 1.1, donde se define, con una secuencia lógica, cómo operar en la revisión bibliográfica necesaria para el cumplimiento de los objetivos planteados. El presente capítulo tiene como objetivo principal la construcción del marco teórico referencial donde se conjugan de manera armónica los análisis conceptuales y los provenientes del estado de la práctica.

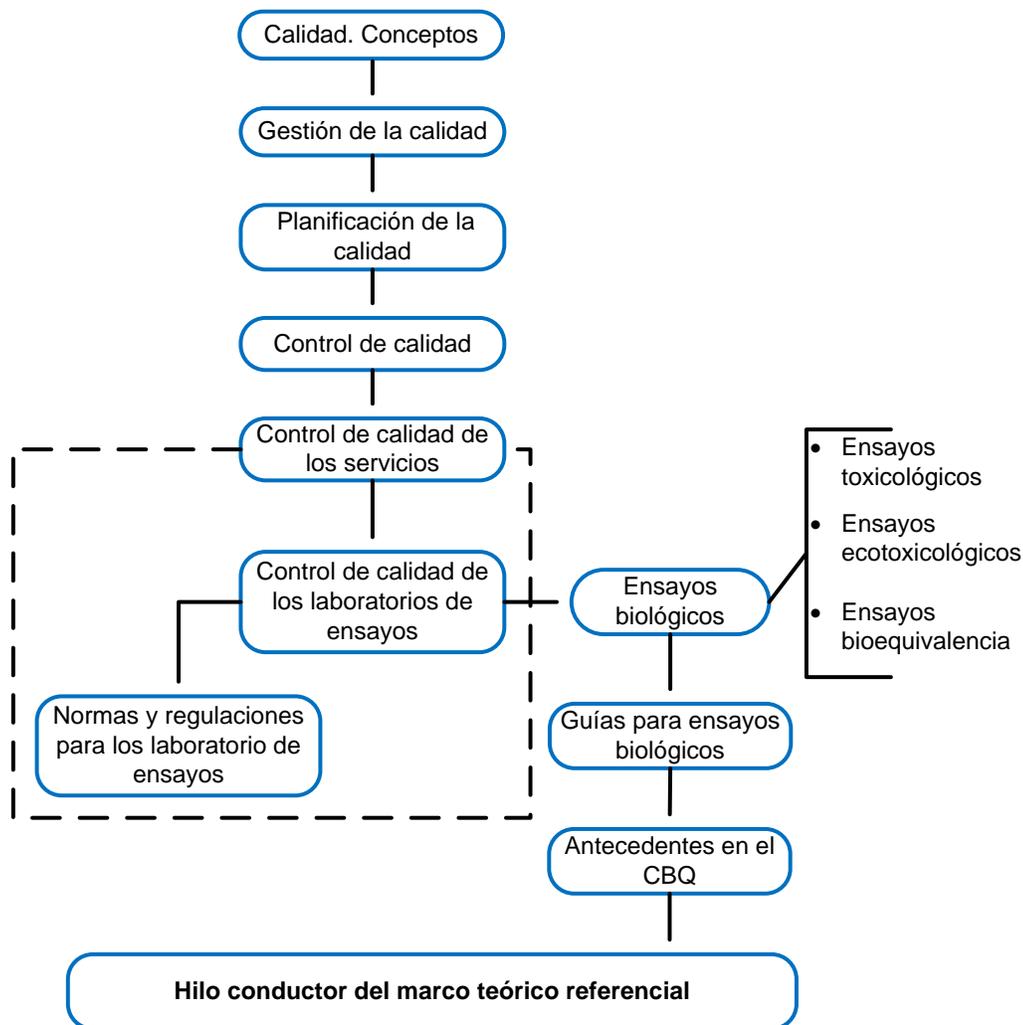


Figura 1.1 *Hilo conductor del marco teórico referencial.* [Fuente: elaboración propia]



1.2 Calidad. Conceptos

La evolución del concepto de calidad consta de varias etapas, en función del desarrollo económico y social del hombre, dado por la necesidad de ofrecer una mayor calidad del producto o servicio, en el Anexo 1 se expone el desarrollo histórico y los objetivos perseguidos en cada una de las etapas transitadas. Esta evolución ayuda a comprender la necesidad de ofrecer una mayor calidad del producto o servicio que se proporciona al cliente, y en definitiva a la sociedad y el auge que ha alcanzado el tema (Escoriza Martínez, 2003).

El término calidad es un concepto fácil de visualizar y sin embargo difícil de medir, algunos entendidos lo definen como un término subjetivo, para el cual cada persona tiene su propia concepción (González, 2004). Internacionalmente existen un grupo de definiciones con respecto al tema, establecidas en ese nivel debido a los llamados “gurúes” o maestros de la calidad. Deming (1986), Ishikawa (1988), Aragón González (2001), Conway (1988), Feigenbaum (1971 y 1997), Crosby (1979 y 1994)

Juran enuncia varias definiciones de la calidad a lo largo de su carrera, comenzando por "aptitud para el uso o propósito". En 1993 aporta dos nuevas definiciones de calidad, una que se refiere al producto: “calidad es el conjunto de características de un producto que satisfacen las necesidades de los clientes y en consecuencia hacen satisfactorio el producto” que coincide con la anterior en su conclusión y otra que se refiere a la organización: “la calidad consiste en no tener deficiencias”. No hay la menor duda de que para obtener calidad es preciso tener una organización que trabaje sin fallos.

Ishikawa (1988), enfatiza que la calidad no debe interpretarse solamente como calidad del producto, sino que "calidad es aquella que cumple los requisitos de los consumidores" e incluye el costo entre estos requisitos. “En su interpretación más amplia, calidad significa calidad del trabajo, calidad del servicio, calidad de la información, calidad del proceso, calidad de la división, calidad de las personas, incluyendo a los trabajadores, ingenieros, gerentes y ejecutivos, calidad del sistema, calidad de la empresa, calidad de los objetivos etc.”. Su enfoque básico es controlar la calidad en todas las manifestaciones.

La ISO 9000:2005 define la calidad como el grado en el que un conjunto de características¹ inherentes cumple con los requisitos². Es decir que la calidad depende de los requisitos formulados por los productores a partir de los deseos o necesidades de los clientes y con el objetivo de satisfacerlos.

¹ Rasgo diferenciador

² Necesidad o expectativa establecida, generalmente implícita u obligatoria



La autora coincide con las definiciones que han aportado cada uno de esos autores o fuentes, interpretando que la calidad es cumplir con el conjunto de características que debe presentar un producto o servicio y que responden a las necesidades de los clientes de forma tal que la entidad que brinde ese servicio o producto trabaje en función de obtener esas características como premisa fundamental para el éxito de su misión.

1.3 Gestión de la Calidad

La existencia de la calidad en una organización no está dada por el establecimiento del concepto de calidad con todos sus elementos; para obtener este parámetro necesario en todas las entidades es preciso planificarla, ejecutarla, controlarla y mejorarla de forma continua.

La gestión de la calidad es el conjunto de actividades de la función general de la dirección que determinan la política de la calidad, los objetivos, las responsabilidades, y se implantan por medios tales como la planificación de la calidad, el control de la calidad, el aseguramiento de la calidad y la mejora de la calidad dentro del marco del sistema de calidad (Caballano Alcántara, 2012).

Para lograr una adecuada gestión de la calidad en una organización se deben aplicar conjuntamente los términos de eficacia y eficiencia, la eficiencia estaría en el dominio de lo interno de la organización, mientras que la eficacia está en relación con lo externo (Canacintrasp, 2010).

La ISO 9000:2005 define la Gestión de la Calidad como las actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización en lo relativo a la calidad. La ISO tiene registrado ocho principios básicos que contribuyen a la gestión de la calidad en las organizaciones, los mismos facilitan el cumplimiento de los objetivos trazados por las empresas de manera tal que perfeccione y aumente el nivel de calidad.

En Cuba, se han dado algunos pasos de avance en los últimos años. Muchas empresas se preocupan y ocupan de tener implantado en su organización un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC), ya que han percibido que si aspiran a llegar a un nivel de excelencia y ser competitivas dentro del mercado mundial, tienen que presentar productos o servicios avalados por normas internacionales que los prestigien. Teniendo en cuenta la situación económica por la que atraviesa el país, se debe destacar que en este aspecto queda mucho por hacer en materia de los SGC en las organizaciones.

1.4 Planificación de la calidad

La planificación de la calidad es una parte importante de la gestión, supone la capacidad de ser proactivos y anticipar futuros eventos y establecer las acciones necesarias para enfrentarse positivamente a ellos. Incluye la elaboración de planes de acción, determinación de objetivos y requisitos para la calidad.

El desarrollo de los elementos prescriptivos esenciales (misión de la calidad) debe traducirse en orientación práctica esencial de los objetivos operacionales. Su resultado es un plan de calidad que abarca todo lo que la organización quiere lograr, cómo conseguirlo y cuándo. Es un documento que ofrece un apoyo visible a las intenciones de la dirección de la organización.

La NC ISO 9000:2005 plantea que la planificación de la calidad es la “parte de la gestión de la calidad enfocada al establecimiento de los objetivos de la calidad y a la especificación de los procesos operativos necesarios y de los recursos relacionados para cumplir los objetivos de la calidad”. Udaondo (1992) dictamina que la gestión de la calidad será el modo en que la dirección planifica el futuro, implanta los programas y controla los resultados de la función calidad con vistas a una mejora permanente.

Es innegable que la planificación de la calidad se realiza con el objetivo de satisfacer las necesidades de los clientes de forma que cumpla con los requisitos de calidad establecidos en la norma y para ello hay que realizar toda una serie de acciones concatenadas que se corresponden con las expuestas por Juran (1993) en su trilogía de gestión de la calidad.

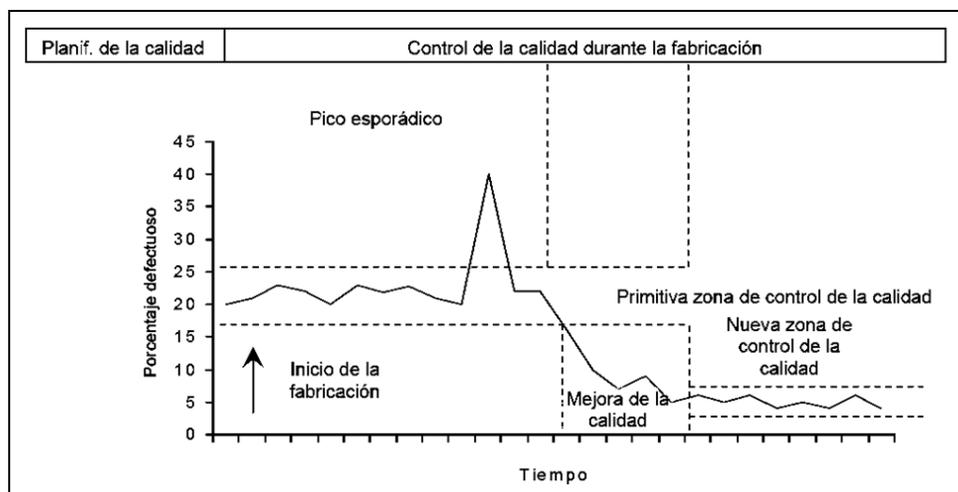


Figura 1.2 Trilogía de Juran. [Fuente: Juran1993]

La planificación de la calidad es portadora esencialmente de un conjunto de programas dirigidos a la prevención de las fallas que se pueden suceder en el transcurso de un proceso o actividad específica. Con ella se evitan los posibles costos asociados a dichas fallas, que se originan de no prevenir aquellas que sean posibles. Cuando se habla de ofrecer un servicio al menor costo posible, se hace referencia al costo total, dentro del cual está el costo de calidad. De ahí la importancia de controlar. El control de calidad es uno de los tres procesos básicos de gestión, que unido a la planificación de la calidad y la mejora de la calidad permite la gestión de la calidad.

1.5 Control de la Calidad

El concepto de Control de la Calidad, en poco más de un siglo, fue sometido a diversas interpretaciones. Gracias a estos cambiantes y contradictorios puntos de vista ha obtenido su actual estructura, concretamente establecida en el universo organizacional.

Según Juran (2001) «Control de calidad» es un proceso universal de gestión para dirigir las operaciones de forma que proporcionen estabilidad, para prevenir cambios adversos y «mantener el statu quo». Para mantener la estabilidad, el proceso de control de calidad evalúa el rendimiento, compara el rendimiento real con las metas y actúa sobre la diferencia.

La ISO 9000:2005 plantea que el control de la calidad es la parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad.

Control de la Calidad. Uso del bucle de realimentación

El bucle de realimentación (ver figura.1.3) según Juran (2001) consiste en un grupo de funciones de carácter universal sin las cuales quedaría anulado todo proceso de Control de la Calidad. El mismo puede ser aplicado a todo nivel jerárquico, desde el de servicios hasta el de producción.

Pasos:

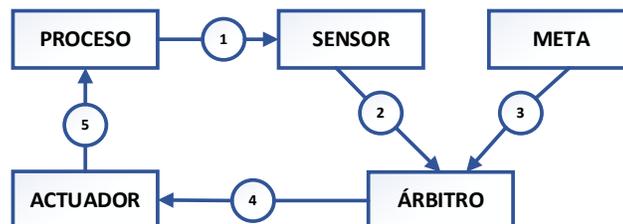


Figura.1.3 El bucle de realimentación genérico. [Fuente: Juran 2001]

1. Se «conecta» un sensor para evaluar la calidad real del objeto de control. El rendimiento de un proceso puede determinarse directamente por evaluación de la característica del



proceso, o indirectamente por evaluación de la característica del producto: el producto «habla» del proceso.

2. El sensor informa del rendimiento a un árbitro.
3. El árbitro recibe también información sobre cuál es la meta o nivel de calidad.
4. El árbitro compara el rendimiento real con la meta. Si la diferencia es demasiado grande, el árbitro pone en marcha un actuador.
5. El actuador estimula el proceso (sea humano o tecnológico) para cambiar el rendimiento, de modo que su calidad se alinee con la meta de calidad.
6. El proceso responde restaurando el rendimiento.

Los elementos del bucle de realimentación

1. Elección del objeto de control
2. Establecer la medida
3. Establecer los niveles de rendimiento: metas del producto y metas del proceso
4. Medir el rendimiento real
5. Comparar con las normas
6. Actuar sobre la diferencia

Es necesario un actuador. Este dispositivo (humano o tecnológico, o ambos) es el medio de iniciar la acción que restablezca el rendimiento. Permite actuar sobre la diferencia entre los niveles deseados de rendimiento y el rendimiento real.

El diagrama de flujo.

El primer paso en la planificación del control de calidad es representar el flujo de los procesos operativos. El diagrama de flujo se usa profusamente durante la planificación de los controles de calidad y no solo descubre el progreso de los sucesos en el proceso operativo, sino que también sugiere qué etapas deberán convertirse en los centros de la actividad de control. De ahí que varias de estas etapas se aplican a la mayoría de los procesos operativos. Juran (2001).

Las siete Herramientas básicas para el control de calidad

Aplicar un conjunto de herramientas estadísticas, siguiendo un procedimiento sistemático y estandarizado da la posibilidad de analizar y solucionar problemas operativos en los más



distintos contextos de una organización. Las herramientas utilizadas para este fin son las herramientas básicas de la calidad:

1. Hoja de control (Hoja de recogida de datos)
2. Histograma de frecuencias
3. Diagrama de Pareto
4. Diagrama de causa - efecto
5. Estratificación (Análisis por Estratificación)
6. Diagrama de Dispersión
7. Gráfico de control

Estas herramientas son de amplia divulgación por lo que pueden ser consultadas en varios documentos Cosping (2012), Navarra (1998), Lenio (2004), Calidad (2005).

1.6 Control de la calidad de los servicios

La calidad del servicio que se presta al cliente es un valor agregado invisible que puede determinar que aquel vuelva o no. Para que esto último no suceda es necesario hacer esfuerzos específicos, coherentes y continuados para controlar la secuencia de defectos y trazarse planes para lograr superarlos. Un servicio es el resultado de llevar a cabo necesariamente al menos una actividad en la interfaz entre el proveedor y el cliente y generalmente es intangible (ISO 9000:2005).

Principales características de los servicios:

- **Inmaterialidad:** los servicios no pueden ser valorados antes de su compra, porque no existen hasta ese momento. Solo puede fijarse en lo que se ve en otros clientes, en experiencias anteriores, pero en ningún caso se puede saber cómo será el servicio recibido y su satisfacción con él en esa prestación concreta.
- **Integración del cliente en el proceso:** el cliente forma parte del proceso y por tanto en mayor o menor medida, el cliente está influenciando el resultado del servicio.
- **La producción y el consumo se producen al mismo tiempo:** Importancia decisiva en la evaluación que hace el cliente, ya que ve todo el proceso de prestación del servicio, y todas las interacciones con el prestatario del servicio están influenciando su evaluación final. Navarra (1998).

Las fases de un servicio son las siguientes:

1. Inspección, conocimiento y comprensión de las necesidades que tienen los clientes.
2. Diseño del servicio adecuado para poder satisfacer estas necesidades.



3. Procedimientos que permitan desarrollar y poner en marcha el diseño previo, los cuales deben describir detalladamente el conjunto de tareas que deben desarrollarse en cada momento, las responsabilidades, así como quiénes son los afectados.

4. Prestación del servicio.

5. Actividad de control final en la cual se hace una medición de los resultados reales para compararlos con los resultados previos y así estudiar las desviaciones. Una vez identificadas las desviaciones, debe tratarse de potenciar las positivas y evitar las negativas.

Modelo Gap

Hay distintos modelos que tratan de explicar la calidad en un servicio. El modelo Gap ha logrado una mayor aceptación entre los autores y se basa en la idea de que el cliente percibe la calidad de un servicio como la diferencia entre lo que espera del mismo y lo que realmente recibe. A los problemas típicos se los denomina Gap y al modelo: modelo Gap. La diferencia entre lo esperado y lo percibido por el cliente es la suma de una serie de problemas parciales:

Gap 1: Diferencia entre el servicio esperado por el cliente y lo que la dirección imagina que el cliente espera: La falta de comunicación entre el cliente y la dirección es una posible causa de discrepancia entre lo esperado por el cliente y lo que erróneamente se imagina la empresa que el cliente desea.

Gap 2: Diferencia entre lo que la dirección imagina que el cliente espera y las especificaciones que se marcan para el servicio: La dirección percibe lo que el cliente espera y decide hasta qué punto quiere colmar estas expectativas del cliente.

Gap 3: Diferencia entre las especificaciones y el servicio realizado: Puede haber diferencias entre lo que la dirección pretende ofrecer y lo que realmente acaba ofreciendo.

Gap 4: Diferencia entre el servicio realizado y el percibido: Hay un gap entre el servicio que el cliente recibe y lo que, a través de la información había imaginado.

Gap5: Diferencia entre el servicio esperado y el servicio percibido: Es la suma de los cuatro anteriores. Es la diferencia entre las expectativas del cliente sobre el servicio y la percepción que tiene del servicio que se le ha ofrecido. La siguiente figura muestra el modelo.

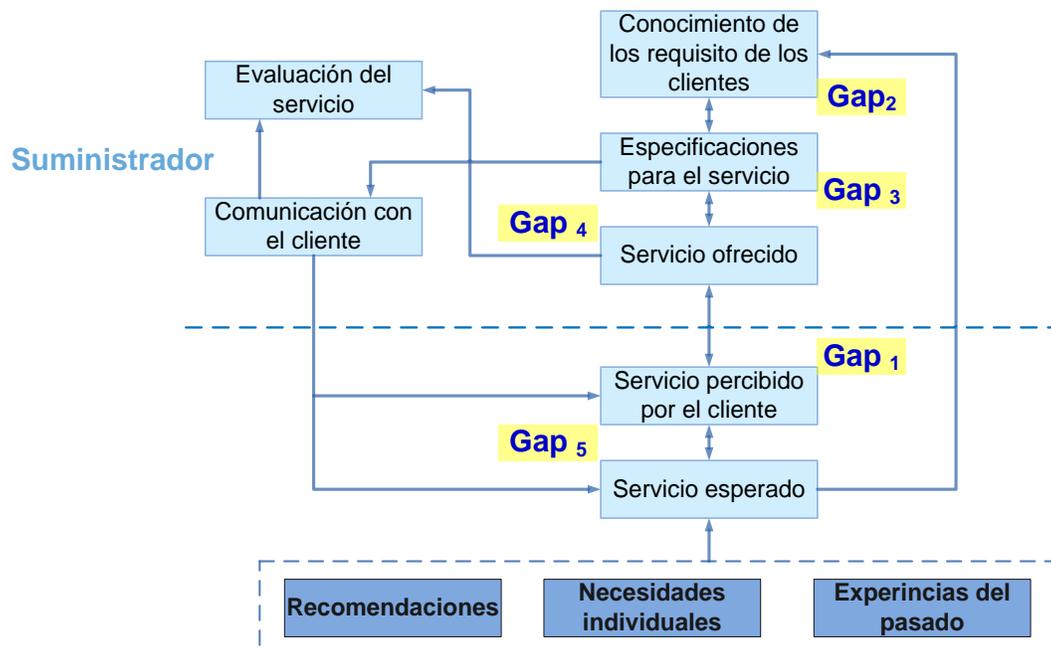


Figura 1.5 Modelo Gap. [Fuente: Elaborado a partir de Navarra (1998)]

Manifestaciones de mala calidad del servicio

Según Albretch (1990) el descontento de los clientes se identifica a través de siete categorías

Son los siete pecados del servicio:

- A. **Apatía:** una demostración de total desgan por parte del empleado. Aburrido con su trabajo, le trasmite al cliente una total falta de interés.
- B. **Desaire:** no se presta atención a los problemas o las necesidades de los clientes. Es habitual tratar de “taparle la boca” al cliente con algún reglamento o la falta de competencia en el tratamiento de la dificultad. Ayuda a salir de la situación al empleado, pero no resuelve el problema.
- C. **Frialdad:** “Usted se ha puesto muy pesado, retírese” podría sintetizar este comportamiento. Actitudes cargadas de hostilidad, frialdad, impaciencia -entre otras, deterioran el vínculo con el cliente.
- D. **Aire de superioridad:** menospreciar la capacidad del cliente puede llevar a una actitud proteccionista excesiva que lo haga sentir incómodo o insatisfecho. Se los desmerece y se los trata infantilmente.
- E. **Robotismo:** el trabajador totalmente mecanizado repite sus rutinas sin ningún tipo de aporte personal que individualice al cliente.



F. **Reglamento:** colocar los reglamentos de la empresa por encima de las necesidades del cliente, sin ningún tipo de discernimiento por parte de los empleados al brindar el servicio. Estas situaciones impiden utilizar las capacidades de pensar de los empleados.

G. **Evasivas:** Ello implica demorar la resolución de los problemas del cliente, dividiendo la organización en comportamientos estancos que no favorecen a la calidad del servicio.

Estas malas prácticas de prestación de servicio unido al uso indiscriminado de los *slogans* por muchas empresas, conllevan al descontento de los clientes. Los lemas ayudan a las empresas a difundir su estilo, pero “Si usted no puede dar calidad, no anuncie calidad”, recomienda Albretch.

Técnicas de calidad en servicios

Para estudiar la calidad de un servicio se dispone de varias técnicas. Navarra (1998). A continuación se muestra un cuadro con las principales herramientas que se pueden emplear para los servicios:

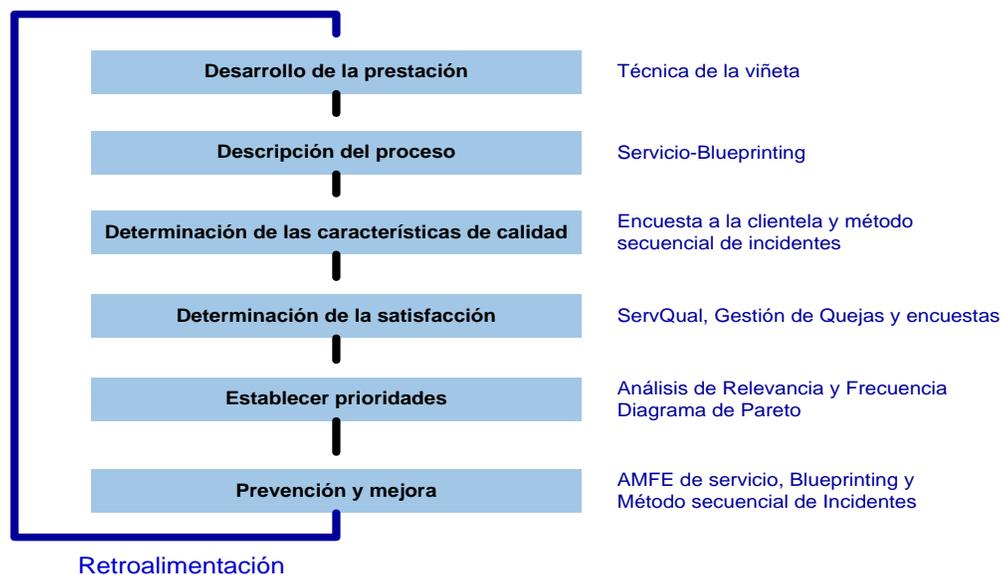


Figura1.6. *Técnicas de calidad en el campo de los servicios.* [Fuente: elaborado a partir de Navarra (1998).]

Blueprinting

Es una herramienta empleada para el diseño de un nuevo servicio y para la mejora de los mismos.

Fases del Blueprinting:



1º Fase: Establecer los límites del sistema

2º Fase: Representación gráfica del desarrollo del proceso

3ª Fase: Identificación de fallos

4ª Fase: Medidas para evitar los fallos

5ª Fase: Determinar el marco cronológico

Método secuencial de incidentes

Se emplea para conocer la opinión del cliente en cada fase del proceso. Se determinan los pasos del proceso y se recogen los comentarios de los clientes (tanto favorables como desfavorables) sobre cada uno de los pasos, ya que lo que se pretende es conocer la opinión del cliente sobre el servicio.

ServQual

SERVQUAL (Service Quality) es un método de medición orientado a los clientes. Este método intenta cuantificar el modelo Gap desarrollado por los mismos autores. Es un método de doble escala de siete puntos Likert en el que se pregunta tanto por la expectativa que el cliente tenía sobre distintas características de un servicio, como por lo que realmente ha recibido. El juicio que los clientes tienen que realizar se centra en las cinco dimensiones de la calidad identificadas empíricamente en otro estudio realizado por los mismos autores:

- Elementos Tangibles: Apariencia de las instalaciones físicas, equipos, personal y materiales de comunicación.
- Fiabilidad: Habilidad para realizar el servicio de modo cuidadoso y fiable.
- Capacidad de respuesta: Disposición y voluntad para ayudar a los usuarios y proporcionar un servicio rápido.
- Seguridad: Conocimientos y atención mostrados por los empleados y sus habilidades para concitar credibilidad y confianza.
- Empatía: Atención personalizada que dispensa la organización a sus clientes. Aiteco (2005)

Para la interpretación de los resultados de este tipo de encuestas es interesante la realización de Gráficos IP³

Gestión de Quejas

³ Diagrama IP o IP Diagramm: I (Importance-Importancia), P (Performance-Ejecución).



Es el sistema que tiene la organización para la recogida y gestión de las protestas de los clientes. Es un método pasivo, ya que se espera a que sea el cliente el que se acerque a la organización. Este método solo recoge sucesos percibidos por el cliente como negativos, lo importante es organizar un buen sistema para la recogida y gestión, de forma que no se desperdicie esta información, interpretando las quejas como oportunidades de mejora ya que facilita la detección de los puntos críticos desde la percepción de los clientes.

La gestión de quejas tiene algunas limitaciones que se deben tener en consideración:

- Solo se puede considerar de modo indirecto como método de recogida de datos.
- Se debe considerar que tener una buena política de gestión de quejas es necesario pero no suficiente para ofrecer un buen servicio.
- El juicio sobre la calidad mediante esta técnica depende no solo de las percepciones subjetivas del cliente sino además de la calidad de los canales de información.

1.7 Control de la calidad en el laboratorio

El control de la calidad en los laboratorios es un mecanismo diseñado para detectar, reducir, y corregir posibles deficiencias analíticas internas, antes de emitir un resultado. Tiene por finalidad aumentar la calidad y confiabilidad de los resultados informados. Dagmar L (2012)

Laboratorio

Un laboratorio es un lugar que se encuentra equipado con los medios necesarios para llevar a cabo experimentos, investigaciones o trabajos de carácter científico o técnico. En estos espacios, las condiciones ambientales se controlan y se normalizan para evitar que se produzcan influencias extrañas a las previstas, con la consecuente alteración de las mediciones, y para permitir que las pruebas sean repetibles.

Condiciones en los Laboratorios. Normalización y Control

Entre las condiciones que un laboratorio intenta controlar y normalizar, se encuentran la **presión atmosférica** (para evitar el ingreso o egreso de aire contaminado), la **humedad** (se trata de reducirla al mínimo para evitar la oxidación de los instrumentos y la contaminación de las muestras) y el **nivel de vibraciones** (para impedir que se alteren las mediciones), **alimentación eléctrica** (para evitar problemas en casos de interrupciones eléctricas y fluctuaciones en el funcionamiento de los equipos de medición), **polvo** (para evitar la modificación del comportamiento de la luz y las mediciones de las dimensiones en las piezas y la contaminación de las muestras), y **ruido** (para evitar falsear las mediciones por vibraciones). Cesar (2011).



Tipos de Laboratorios de ensayos:

Laboratorios de ensayos: se realiza la evaluación de muestras mediante el desarrollo de diferentes ensayos de importancia para esta investigación:

- **Laboratorios químicos:** estudian compuestos y mezclas de sustancias o elementos utilizando ensayos químicos para comprobar las teorías de la ciencia y realizar nuevos descubrimientos.
- **Laboratorios biológicos:** son los que estudian materiales biológicos en todos sus niveles (células, órganos, sistemas biológicos). Sandra (2011).

Control de la calidad de los ensayos.

El control de la calidad de los ensayos describe los controles aplicados a ensayos individuales para evaluar la validez de los resultados obtenidos. Hockl (2010).

Los parámetros críticos de un ensayo son la precisión y la exactitud

- **La precisión** es la cercanía de una serie de mediciones alrededor del valor promedio. Se afecta por errores aleatorios que causan dispersión.
- **La exactitud** (ausencia de desvío) es la medida de cercanía a la media de una serie de valores al valor considerado como verdadero y depende de la ausencia de errores sistemáticos.

Errores

Las fuentes potenciales de error se pueden agrupar en tres grandes grupos:

- Errores del proceso analítico.
- Errores en la medición.
- Errores de cálculo.

Control de calidad interno

Es llevado a cabo dentro de cada laboratorio. Da criterios para la aceptación de un ensayo o su rechazo y se controla intra y entre ensayos.

Control de calidad externo

Un laboratorio de control externo distribuye muestras que serán analizadas para varios analitos por los laboratorios que se unan al sistema de control. Los valores obtenidos se remiten al laboratorio de referencia, el que los analiza y emite un informe comparativo entre laboratorios.



1.8 Normalización y Regulaciones para laboratorios de ensayos

1.8.1 Norma ISO/IEC 17025:2006

La norma ISO/IEC 17025:2006, titulada Requisitos Generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración, es considerada actualmente, como la norma o reglamento que establece el mejor marco organizativo y metrológico para que un laboratorio, ya sea de Ensayos/Mediciones, de Calibración, o de ambos, pueda demostrar su “competencia para producir datos y resultados técnicamente válidos”. La misma incluye en su totalidad los requisitos de gestión de la ISO 9001.

1.8.1.1 Estructura de la Norma ISO/IEC 17025:2006

Existen dos capítulos fundamentales de la norma ISO/IEC 17025:2006, uno hace relación de los requisitos de gestión que se deben implementar con el fin de asegurar la calidad de los resultados de análisis y el otro capítulo establece los requisitos técnicos que el laboratorio debe implantar para poder demostrar la competencia técnica de los ensayos realizados.

1.8.1.2 Requisitos de la Norma ISO IEC 17025:2006

REQUISITOS DE GESTIÓN

- 4.1 Organización
- 4.2. Sistema de Gestión
- 4.3 Control de los Documentos
- 4.4 Revisión de los pedidos, ofertas y contratos
- 4.5 Sub-Contratación de Ensayos y Calibraciones
- 4.6 Compra de Servicios y Suministros
- 4.7 Servicio al Cliente

4.8 Quejas

4.9 Control de trabajos de ensayos o calibraciones no conformes

4.10 Mejora

4.11 Acciones Correctivas

4.12 Acciones Preventivas

4.13 Control de los Registros

4.14 Auditorías Internas

4.15 Revisiones por la dirección

REQUISITOS TÉCNICOS

- 5.1 Generalidades
- 5.2 Personal
- 5.3 Instalaciones y condiciones y ambientales
- 5.4 Métodos de ensayo y de calibración y validación de los métodos

5.5 Equipos

5.6 Trazabilidad de las mediciones

5.7 Muestreo

5.8 Manipulación de los ítems de ensayo y calibración



5.9 Aseguramiento de la calidad de los resultados de ensayos y calibraciones

5.10 Informe de Resultados

1.8.2 Buenas Prácticas Farmacéuticas (BPF)

Para obtener medicamentos con la adecuada calidad, seguridad y eficacia, es necesario establecer un Sistema de Gestión de la Calidad. Parte esencial del SGC está formado por las BPF.

Las BPF establecen el conjunto de requisitos y actividades relacionados entre sí que aseguran que las investigaciones y los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso que se le pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización (CECMED, 2006). La naturaleza del surgimiento de las BPF está relacionada con la rigurosidad y la exigencia de su cumplimiento.

Aplicación y alcance de algunas regulaciones de BPF o Guías.

Regulaciones o Guías:

Guías OMS (Organización Mundial de la Salud). Tienen su aplicación en La Comunidad Internacional.

Guías FDA (Agencia Regulatoria de Alimentos y Fármacos, del inglés, "Food And Drug Administration"). Aplicables en Estados Unidos. (FDA, 2006 y 2011).

Guías EMA (Agencia Europea de Medicamentos) Aplicable en Unión Europea (UE), Medio Oriente, África y Estados EEA/EFTA (Islandia, Liechtenstein y Noruega) (EMA, 2010 y 2011).

Guías ICH (de la Conferencia Internacional de Armonización) Posee características únicas. Reúne y armoniza las regulaciones de Estados Unidos, Comunidad Europea y Japón (ICH, 2010).

Estas regulaciones persiguen establecer los estándares de la calidad y ética para el diseño, conducción de estudios científicos clínicos, no clínicos y la fabricación de medicamentos a nivel internacional.

Regulación No.39/2004 "Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental" (BPL)

Las BPL son de alcance nacional, establecidas por el CECMED, aplicable a estudios de farmacología, de seguridad, farmacocinética, toxicológica, ecotoxicología, bioequivalencia de efectividad, etc., todos los estudios relacionados con la investigación de medicamentos.



Son aplicables además sobre sustancias de ensayo contenidas en productos farmacéuticos de uso humano, equipos médicos implantables y biomateriales, desinfectantes, plaguicidas, cosméticos, medicamentos veterinarios, aditivos utilizados en la alimentación humana y animal, así como en sustancias químicas industriales. Estas sustancias de ensayo suelen ser químicas sintéticas, o de origen natural o biológico, inclusive organismos vivos. También son aplicables a los estudios de campo relacionados con ensayos ecotoxicológicos y fases clínicas de la evaluación de medicamentos veterinarios y a los estudios realizados para evaluar el impacto en el medio ambiente de las sustancias liberadas como son los fertilizantes, hormonas, bioestimuladores, plantas transgénicas, organismos genéticamente modificados, etc.

Los principios BPL tienen por objeto promover la calidad de los datos de los estudios no clínicos destinados a las Agencias Regulatoras. Estos principios son una serie de criterios que deben ser cumplimentados para asegurar la calidad e integridad de los estudios, el reporte de conclusiones verificables y la trazabilidad de los datos, aspectos relevantes para el reconocimiento y la aceptación mutua de resultados (Resolución No. 102/2012).

Estructura de la Regulación 39:2004 de BPL. Requisitos

- | | |
|--|--|
| • Organización de las Instalaciones de Ensayo y Personal | • Instalaciones |
| • Muestras de Ensayo y Referencia | • Conducción del Estudio |
| • Programa de Aseguramiento de Calidad | • Equipos, materiales y reactivos |
| • Procedimientos Normalizados de Operación | • Reporte de los Resultados |
| | • Sistemas de Ensayo |
| | • Almacenamiento y Archivo de Datos y Materiales |

1.9 Ensayos Biológicos

Los ensayos biológicos son herramientas de diagnóstico adecuadas para determinar el efecto de agentes físicos y químicos sobre organismos de prueba bajo condiciones experimentales específicas y controladas. Estos efectos pueden ser tanto de inhibición como de magnificación, evaluados por la reacción de los organismos, tales como muerte, crecimiento, proliferación, multiplicación, cambios morfológicos, fisiológicos o histológicos. Los efectos pueden manifestarse a diferentes niveles, desde estructuras subcelulares o



sistemas de enzimas, hasta organismos completos, poblaciones o comunidades (Pacaralno, 2011).

Existen diferentes tipos de ensayos biológicos entre ellos: Toxicológicos, Ecotoxicológicos y de Bioequivalencia.

1.9.1 Toxicológicos

La toxicología es la ciencia que estudia las sustancias químicas y los agentes físicos, en cuanto son capaces de producir alteraciones patológicas a los seres vivos, a la par que estudia los mecanismos de producción de tales alteraciones y los medios para contrarrestarlas, así como los procedimientos para detectar, identificar y determinar tales agentes y valorar su grado de toxicidad (Manuel Repetto, 2002).

La toxicidad es la capacidad de una sustancia para ejercer un efecto nocivo sobre un organismo o la biocenosis, y dependetanto de las propiedades químicas del compuesto como de su concentración, según sea la duración y frecuencia de la exposición al tóxico, y su relación con el ciclo de vida del organismo; las pruebas pueden ser de tipo agudo o crónico.

El potencial nocivo de una sustancia tóxica puede ser contrarrestado por el sistema biológico a través de diferentes estrategias, tales como reacciones metabólicas de detoxificación, excreción de tóxicos, etc. Por tanto, la toxicidad aparente evaluada en un ensayo biológico es el resultado de la interacción entre la sustancia y el sistema biológico⁴

Además, se debe considerar que el efecto tóxico sobre los sistemas biológicos es ejercido por la acción combinada de todas las sustancias nocivas presentes en el medio, incluso aquellas que no son tóxicas en sí, pero que afectan las propiedades químicas o físicas del sistema, y consecuentemente las condiciones de vida de los organismos (Pacaralno, 2011).

Los ensayos de toxicidad permiten establecer los límites permitidos para los distintos contaminantes, evaluar el impacto de mezclas sobre las comunidades de los ambientes que las reciben y comparar la sensibilidad de una o más especies a distintos tóxicos o a diferentes condiciones para el mismo tóxico.

⁴ El sistema de Ensayo Biológico: Comprende los animales de laboratorios, vertebrados e invertebrados acuáticos y terrestres, organismos unicelulares y plantas superiores, órganos aislados, tejidos aislados o sus fragmentos, cultivos celulares, organelos intracelulares y homogenados provenientes de fuentes biológicas. (Regulación 39/2004)



Los ensayos pueden ser de laboratorio (con un número reducido de especies, y en condiciones estandarizadas que reproducen solo en forma muy parcial las condiciones naturales en el ambiente), o de campo (con “encierros” sometidos a las condiciones del medio).

Mediante los ensayos de toxicidad se estudian las relaciones dosis o concentración - efecto y dosis o concentración - respuesta (efecto: cambio biológico evaluable por una escala de intensidad o severidad; respuesta: proporción de la población expuesta que manifiesta un efecto definido).

Ninguna especie aislada podría representar adecuadamente un ecosistema entero en sensibilidad toxicológica, por lo que hay organizaciones que recomiendan una serie de ensayos crónicos incluyendo, por ejemplo: algas, dáfnidos y peces. Se utilizan métodos integrados (secuencial, para evaluar la toxicidad de sustancias químicas puras, y simultáneo, para desechos que contienen varias sustancias diferentes). Los ensayos deberían complementarse con monitoreos biológicos y el uso de indicadores ecológicos. (Baurdo 2004)

1.9.2 Ecotoxicológicos

La ecotoxicología es la rama de la ciencia que se encarga del estudio de los efectos de las sustancias químicas xenobióticas sobre la estructura y función de los ecosistemas considerados de forma integrada, para lo que resulta indispensable el análisis de los efectos a nivel individual y poblacional. La publicación en 1962 del libro “Silent Spring” de Rachel Carson catalizó la separación de la toxicología ambiental y posteriormente, la ecotoxicología de la toxicología clásica.

El término "ecotoxicología" fue acuñado por René Truhaut en 1969 quién la definió como "una rama de la toxicología interesada con el estudio de los efectos tóxicos causados por contaminantes naturales o sintéticos sobre los constituyentes de los ecosistemas" (incluidos humanos).

El efecto causado por un tóxico dependerá de su toxicidad inherente (capacidad de causar algún efecto nocivo sobre un organismo vivo), del grado de exposición, que a su vez dependerá de la cantidad que ingrese, de cuánto pase a los distintos compartimientos del ecosistema y de su persistencia. La ecotoxicidad es la resultante de todos los estrés tóxicos que actúan sobre el ambiente. El principio de la ecotoxicología es que los organismos vivos



son herramientas esenciales para la evaluación de la calidad ambiental, puesto que ellos son los que están expuestos a los efectos combinados de la ecotoxicidad. (Levin 1989).

Tipos de ensayos ecotoxicológicos y guías internacionales.

La tabla 1.2 muestra los tipos de ensayos que se efectúan en los laboratorios de ensayos del CBQ, así como las principales guías usadas para su realización

Tabla 1.2 Tabla resumen de los principales ensayos y guías. [Fuente: elaboración propia]

Ensayo	Guía EPA Ecotox	Guía EPA Bioplaguicida	Guía OECD
Toxicidad en <i>Apis mellifera</i> (Toxicidad en abejas)	OPPTS 850.3020 Honey Bee Acute Contact Toxicity	OPPTS 885.4380 Honey Bee Testing, Tier I	- Honeybees, Acute Oral Toxicity Test. No. 213 - Honeybees, Acute Contact Toxicity Test. No. 214
Toxicidad sobre germinación y elongación de raíz de plantas (frijol, maíz, soya)	OPPTS 850.4200 Seed Germination/Root Elongation Toxicity Test	OPPTS 885.4300 Nontarget Plant Studies, Tier I	
Germinación y elongación de la raíz en plantas terrestres (lechuga, tomate, rábano)	- OPPTS 850.4100 Terrestrial Plant Toxicity, Tier I (Seedling Emergence) - OPPTS 850.4150 Terrestrial Plant Toxicity, Tier I (Vegetative Vigor)	OPPTS 885.4300 Nontarget Plant Studies, Tier I	- Terrestrial Plant Test: Seedling Emergence and Seedling Growth Test. No. 208 - Terrestrial Plant Test: Vegetative Vigour Test. No. 227
Toxicidad en <i>Poecilia reticulata</i> (Guupy) a dosis única y repetida (Toxicidad en peces)	OPPTS 850.1075 Fish Acute Toxicity Test, Freshwater and Marine	OPPTS 885.4200 Freshwater Fish Testing, Tier I	Fish acute toxicity test. No. 203
Estudios de toxicidad <i>Eisenia spp.</i> en suelo artificial y papel de filtro (Toxicidad en lombriz)			Earthworm, Acute Toxicity Tests. No. 207.
Toxicidad en molusco <i>Physa cubensis</i> (Toxicidad en moluscos)		OPPTS 885.4240 Freshwater Aquatic Invertebrate Testing, Tier I	
Toxicidad en larvas de <i>Artemia salina</i> (Toxicidad en artemia)		OPPTS 885.4650 Aquatic Invertebrate Range Testing, Tier III	
Acute toxicity test on brine shrimp (<i>Artemia salina</i>). Laboratory work no. 6. Laboratory of Ecotoxicology and LCA. Department of Environmental Chemistry, ICT Prague.			



1.9.3 Bioequivalencia

Bioequivalencia es un término usado en farmacocinética para describir la equivalencia biológica *in vivo* que se espera de dos preparaciones de un medicamento hecho por dos fabricantes distintos. Estos medicamentos deben tener el mismo ingrediente farmacéutico activo (IFA), la misma pureza, el mismo tamaño de partícula y ser administrados por la misma vía, para denominarse bioequivalentes. De ahí el concepto:

Dos productos farmacéuticos se consideran equivalentes cuando sus perfiles concentración vs. tiempo, de la misma dosis molar, son tan similares que es poco probable que produzca diferencias clínicamente relevantes en la terapéutica o efectos adversos.

Las formas farmacéuticas de un IFA reciben el nombre de químicamente equivalentes si satisfacen las normas químicas y físicas establecidas por organismos reguladores, sean estos gubernamentales (FDA, en Estados Unidos) o no. (Skelly 1995).

Tabla 1.3. Regulaciones y guías vinculadas al tema de los ensayos de Bioequivalencia. [Fuente: elaboración propia]

Agencia Reguladora	FDA	EMA	OMS	CECMED
Ensayos				
Disolución	<i>Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms</i> (Food, 1997)	<i>Guideline on the investigation of bioequivalence</i> (Appendix I) (European, 2010)		Requisitos para aplicar y/o diseñar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata (Centro)
Biodisponibilidad y Bioequivalencia	<i>Average, Population, and Individual Approaches to Establishing Bioequivalence</i> (Food, 1999)	<i>Guideline on the investigation of bioequivalence</i> (Appendix II) (European, 2010)		Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y Bioequivalencia (Centro)
Intercambiabilidad	<i>Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on</i>	<i>Guideline on the investigation of bioequivalence</i> (Appendix III) (European, 2010)	<i>Proposal to waive in vivo bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid</i>	Requerimientos de la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de los productos farmacéuticos multiorigen



	<i>a</i> <i>Biopharmaceutics</i> <i>Classification</i> <i>System</i> (Food, 2000)		<i>oral dosage</i> <i>forms</i> (Anexo 8) (World, 2006)	(Centro)
--	---	--	---	----------

1.10 Antecedentes de los servicios de ensayos biológicos en el CBQ

La nueva visión de la ciencia en el modelo económico cubano hace que para el CBQ sea de gran importancia el desarrollo de los servicios de ensayos, como una vía para obtener los ingresos necesarios para el autofinanciamiento de los programas científicos. Teniendo en cuenta esta premisa el centro ha desarrollado ensayos ecotoxicológicos, toxicológicos y de bioequivalencia con el *objetivo de realizar prestaciones de servicios con la mayor calidad a clientes en el país o en el exterior.*

Se pretende que estos ensayos cuenten con suficiente competencia como para competir en mercados del sector de los medicamentos, para lo cual se han realizado una serie de trabajos entre los que se encuentran:

- El diseño de las bases para acreditar los ensayos biológicos, con la integración de los requisitos de la ISO/IEC 17025:2006 al Sistema Integrado de Gestión del CBQ.
- La implementación de la documentación en los laboratorios en base a la ISO/IEC 17025:2006 y las BPL (Regulación 39/2004).
- El entrenamiento del personal en la realización de los ensayos con la calidad requerida.

Para lograr el completamiento del sistema de gestión de la calidad de los laboratorios de ensayo biológicos es imprescindible el diseño de un sistema de control de la calidad para los servicios de ensayos que garantice el cumplimiento tanto de los requisitos regulatorios como de los requisitos del cliente; aspecto que tiene solución mediante la realización de la presente investigación.

1.11 Conclusiones Parciales

1. El conocimiento de los conceptos generales de calidad, gestión de calidad, planificación de calidad y control de calidad permite sentar las bases para su aplicación a diferentes niveles y en cualquier organización productiva o de servicios.
2. El control de calidad en el laboratorio de servicios presenta particularidades que obligan a prestar un énfasis específico en su establecimiento y se ajusta a normativas especiales vigentes a nivel nacional e internacional.



3. Los laboratorios biológicos están sujetos a especificaciones que condicionan el establecimiento de sistemas de control de los servicios que ofrecen y garantizan el alcance adecuado, dependiendo del tipo de ensayo: toxicológico, ecotoxicológico o biofarmacéutico.
4. Para lograr el adecuado completamiento del SGC de los laboratorios de ensayo biológicos en el CBQ es indispensable diseñar un sistema de control de calidad de los servicios que garantice el cumplimiento de los requisitos regulatorios como de los requisitos del cliente.



Capítulo II



CAPÍTULO II. PROCEDIMIENTO PARA EL DISEÑO DEL SISTEMA DE CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS

Para iniciar esta etapa se realiza una caracterización general de la empresa objeto de estudio (CBQ) teniendo en cuenta los principales aspectos que la identifican como: objeto social, política de calidad, entorno, estructura organizativa y ubicación. A continuación se propone el procedimiento para el diseño del sistema de control de la calidad de los ensayos biológicos y se desarrolla la primera etapa del mismo mediante la identificación del proceso de servicio de ensayos biológicos por medio del diagrama de flujo, así como la determinación de las fuentes de fallo y puntos de control en el desarrollo de los ensayos biológicos que inciden en la no calidad del servicio, a partir de la utilización de técnicas de recopilación de información como la entrevista, revisión de documentos, observación directa y técnicas de calidad del servicio (blueprinting). Figura 2.1.

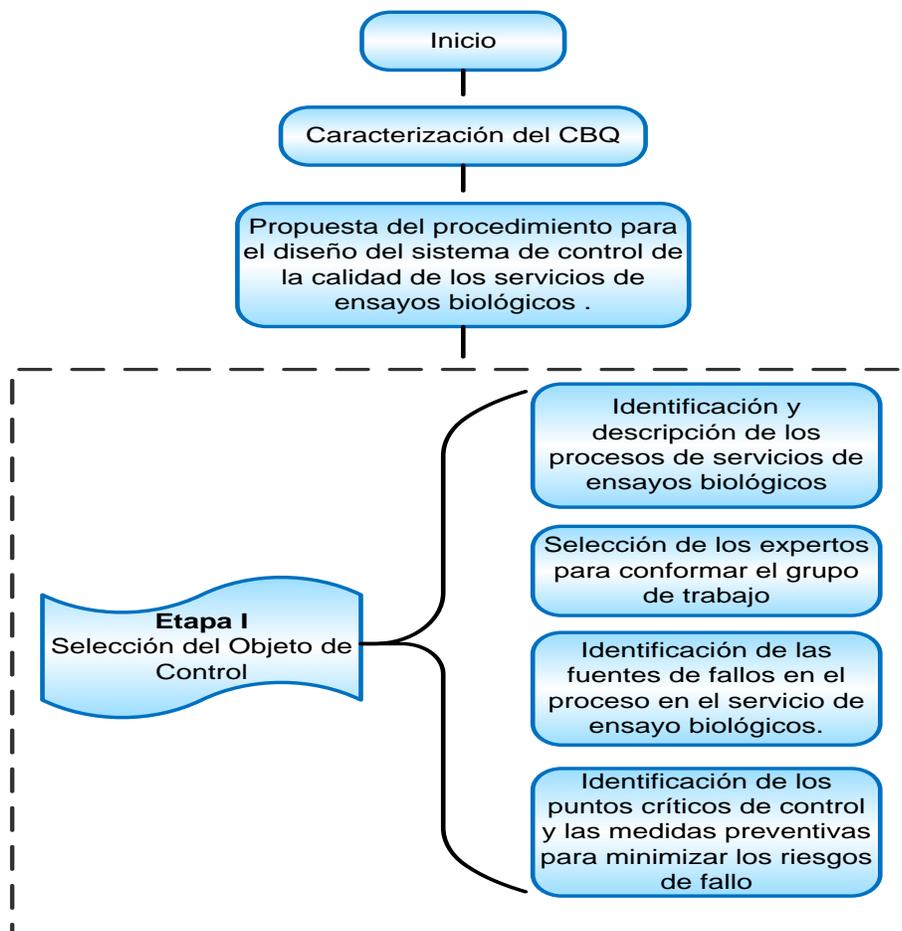


Figura 2.1 Hilo conductor del capítulo II. IFuente: Elaboración Propia



2.1 Caracterización del Centro de Bioactivos Químicos

El Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) es un Centro de Investigación subordinado al Ministerio de Educación Superior, fue fundado en el año 1991 como resultado de los logros obtenidos por el grupo multidisciplinario de aplicación de bioactivos furánicos (GABIFU) creado en 1981.

En los últimos 25 años se han obtenido más de 700 nuevas moléculas a partir de diferentes materias primas y se ha logrado desarrollar a ciclo completo el ingrediente farmacéutico activo (IFA) denominado G-1, que se obtiene a partir del furfural. Se realiza además, la producción del Vitrofural, inhibidor de la contaminación de los medios de cultivo para micro propagación de plantas, así como la obtención de los productos biofuncionales.

El CBQ está situado en la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas (UCLV), localizada en el km 5 1/2 de la carretera a Camajuaní. Se dedica fundamentalmente a la investigación, producción y comercialización de sustancias que presentan actividad biológica. Consta de dos tipos de procesos: la producción que se realiza en el Laboratorio de Producción de Bioactivos Químicos (LPBQ) y los servicios ente los que se encuentran el proceso de Investigación-desarrollo (químico y biológico), los servicios científico-técnicos a terceros, el Control de la Calidad, el proceso Económico, Administrativo, el de Comercialización, el de Aseguramiento de la Calidad y servicios académicos de Pregrado y Postgrado.

El CBQ brida además servicios de ensayos de tres tipos: ensayos analíticos, ensayos toxicológicos y ensayos ecotoxicológicos; en la actualidad desarrolla un nuevo tipo de ensayos llamados ensayos de bioequivalencia, desarrollados en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéutica que pertenece a la Dirección de investigaciones del CBQ.

La empresa en respuesta a la situación actual del país y a las políticas existentes, define su objeto social, y política de calidad de la siguiente forma:

Objeto social.

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.

Política de calidad



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, reflejando esta experiencia, en la formación académica de pre y postgrado.

Para cumplir este principio, el Centro establece los compromisos siguientes:

- Poseer y mantener un sistema integrado de gestión ISO 9001- ISO 14001-Buenas Prácticas Farmacéuticas (SIG) y proporcionar la política, las responsabilidades, la planificación, la comunicación de forma pertinente y los recursos necesarios con un adecuado registro y control de los mismos, posibilitando que la contabilidad ofrezca una información razonable y oportuna para la toma de decisiones.
- Garantizar un personal suficiente y competente, formado en el conocimiento y disciplina de las BPF, la cultura de la calidad, la educación ambiental y la cultura preventiva, consciente de su contribución al eficaz funcionamiento del SIG.
- Mantener un ambiente de trabajo seguro, mediante la minimización de los riesgos laborales cumpliendo con las regulaciones establecidas para la seguridad y salud en el trabajo.
- Desarrollar y mantener un sistema de pregrado y postgrado con la calidad requerida para ofertar cursos a personal de instituciones nacionales e internacionales que lo soliciten.
- Establecer un sistema de soporte documental que garantice la trazabilidad de los procesos y establezca los documentos necesarios para el SIG, asegurando la confección, distribución y control adecuados al volumen de documentación que genera el cumplimiento de las BPF.
- Producir con elevada calidad, garantizando la prevención de los impactos ambientales y el cumplimiento de los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos, la ISO 9001 y la ISO 14001 asegurando la satisfacción de las necesidades de los clientes.
- Mantener el desarrollo de la fabricación con la tendencia a disminuir el consumo de materias primas, agua y energía mediante herramientas de gestión ambiental.



- Fabricar productos que proporcionen los niveles de confianza y seguridad exigidos para los medicamentos basados en ensayos de control que cumplan los requisitos de las BPL y la ISO 17025.
- Garantizar el empleo de procesos y métodos analíticos validados, capaces de demostrar que operan según los resultados esperados.
- Establecer los procesos de revisión y medición necesarios para garantizar la mejora continua del sistema integrado de gestión.
- Desarrollar el procesamiento de los desechos líquidos cumpliendo las normas de vertimiento vigentes y garantizar la disposición segura de los desechos sólidos con el objetivo de lograr el cuidado y protección del entorno y la comunidad.
- Desarrollar servicios de investigación-desarrollo y de asistencia científico-técnica bajo el estricto cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio y trabajar para lograr un sistema que incluya el cumplimiento de la ISO 17025 en los ensayos de estos servicios.

La entidad cuenta en su infraestructura con:

- Tres zonas diferentes, dentro de la Universidad.
 1. Las oficinas administrativas, la Unidad de Aseguramiento de la Calidad (UAC), la División Química, la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéutica (UMEB) y los Laboratorios de Control de la Calidad Químicos, ubicadas en el edificio donde radica la Sala de Historia de la UCLV.
 2. El Área del Departamento Biológico y el Laboratorio de Control de la Calidad Microbiológico ubicadas en la zona de Ciencias Agropecuarias de la UCLV.
 3. El área que incluye la Planta de Producción, la Planta de Procesamiento de Residuales, los almacenes, el comedor y la Unidad de Desarrollo de Estudios Preclínicos, colindante con el Departamento de Cultura Física de la UCLV.

Actualmente el CBQ cuenta con 113 trabajadores, los cuales están divididos según su, categorías ocupacionales. De los trabajadores del Centro 61 son graduados de educación superior en diferentes especialidades, como: Licenciados en Química, Ciencias Farmacéuticas, Bioquímica, Cibernética Matemática, Radioquímica, Física Nuclear, Contabilidad y Finanzas, Tecnología de la Salud, Ingeniería Química, Ingeniería Industrial, Ingeniería Mecánica y Medicina Veterinaria. En este Centro de investigación 14 trabajadores

poseen el grado científico de Doctor en Ciencias específicas y 24 tienen el título académico de máster. Además se cuenta con un claustro de 21 profesores de todas las categorías.

La estructura organizativa del CBQ responde al interés de su objeto social, posee varios niveles de jerarquía, partiendo de un Director General el cual tiene bajo su mando las diferentes áreas de la empresa, en la figura 2.2 se ofrece la estructura de dirección de la empresa.



Figura 2.2 Estructura Organizativa del Centro de Bioactivos Químicos. [Fuente: Manual de gestión del CBQ]

2.2. Propuesta del procedimiento para el diseño del sistema de control de la calidad de los servicios de ensayos biológicos

El procedimiento para el diseño del control de la calidad de los servicios de ensayos biológicos es el resultado del análisis bibliográfico realizado en el capítulo anterior, teniendo en cuenta lo planteado por diferentes autores (Deming, Juran, Crosby, Navarra etc.) respecto al control de la calidad, aplicado a los servicios de ensayos biológicos, así como las diferentes normativas nacionales e internacionales vigentes en el país vinculadas a esta actividad, y la propia situación existente en la empresa objeto de estudio. El procedimiento consiste en una integración de todos los elementos estudiados ajustándolos a las características e intereses de la entidad. Figura 2.3.

El procedimiento permite identificar el estado actual del proceso de ensayos, identificar las fuentes de fallo y basado en ellas establecer los puntos críticos y realizar el diseño de las inspecciones, ajustar en caso de existir desviaciones y lograr una retroalimentación a través del monitoreo y el mejoramiento, de manera que se logre el funcionamiento cíclico y estable del control de la calidad, en los servicios de ensayos.

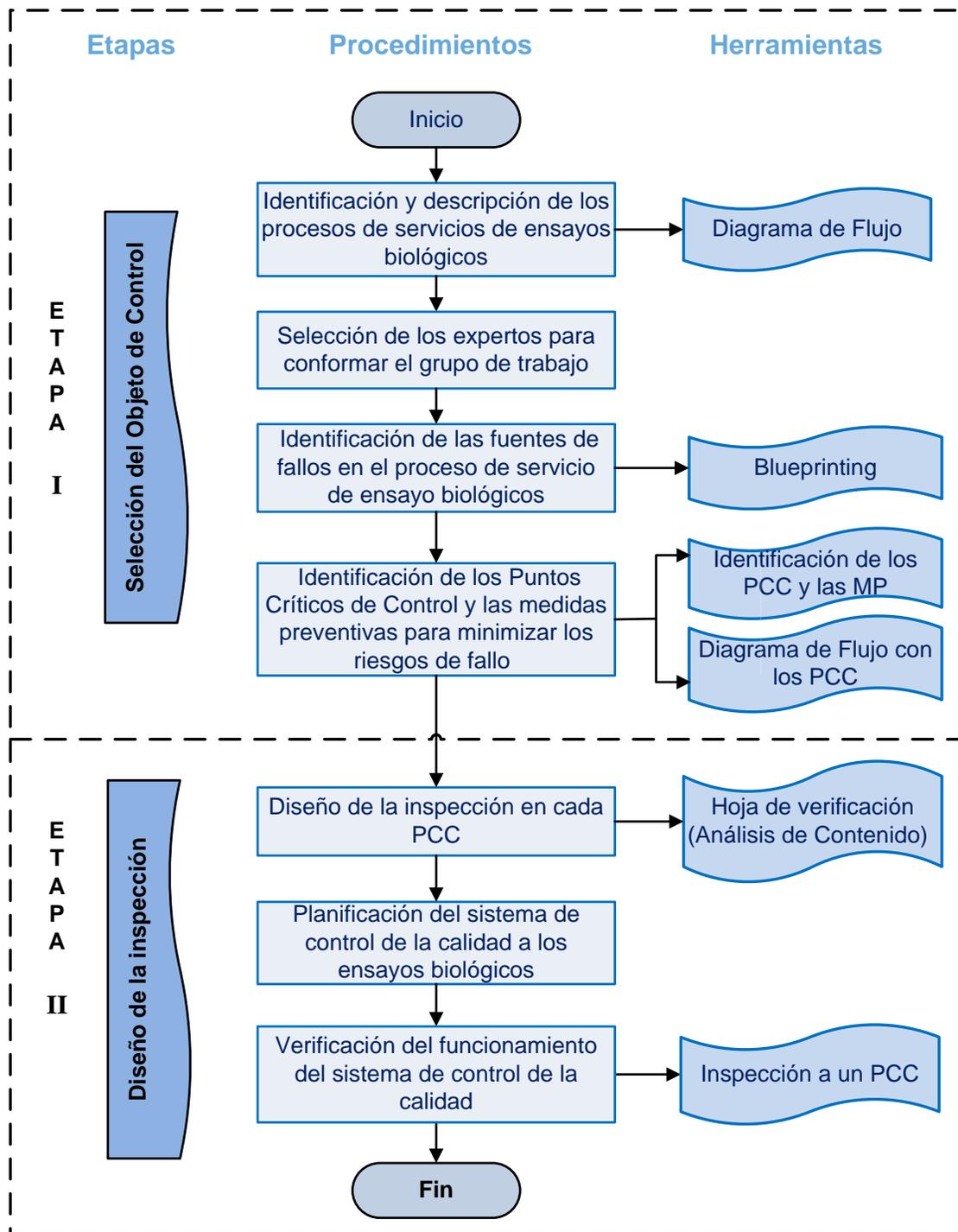


Figura 2.3 Diagrama del procedimiento para el diseño del sistema de control de la calidad de los servicios de ensayos. [Fuente: Elaboración Propia]

Descripción de las etapas del procedimiento de diseño

Etapa I. Selección del objeto de control



Esta etapa se caracteriza por realizar el proceso de identificación y análisis primario de la situación actual del servicio de ensayos biológicos, comprende a su vez los pasos siguientes:

- Identificación y descripción de los procesos de servicios de ensayos biológicos que se desarrollan en el laboratorio objeto de estudio.
- Selección de los expertos para conformar el grupo de trabajo.
- Identificación de las fuentes de fallos en el proceso de servicio de ensayo biológicos.
- Identificación de los puntos críticos de control y las medidas preventivas para minimizar los riesgos de fallo.

Etapa II Diseño de la inspección en cada punto crítico de control

La etapa tiene como objetivo diseñar cada una de las inspecciones que se deben hacer en los puntos críticos de control o estaciones de control establecidas, consta de los siguientes pasos:

- Diseño de la inspección en cada punto crítico de control.
- Planificación del control de la calidad en el proceso de servicios de ensayos biológicos.
- Verificación del funcionamiento del sistema de control de la calidad mediante el empleo de la herramienta diseñada para la inspección en el seguimiento de un punto crítico de control de un ensayo

Todas estas etapas interrelacionadas entre sí tienen como objetivo fundamental lograr un adecuado control de la calidad, que garantice el cumplimiento de las regulaciones y normas establecidas en los servicios de ensayos biológicos, a la vez que propicie un alto nivel de satisfacción al cliente del servicio recibido.

2.2.1 Identificación y descripción del proceso de servicios de ensayos biológicos que se desarrollan en el laboratorio objeto de estudio

En este paso, se realiza una descripción detallada del proceso de servicio de ensayos biológicos, lo cual permite familiarizarse con las actividades específicas que en cada una de sus partes acontece y conocer sus objetivos, los responsables, así como los documentos necesarios que requiere.

Primeramente se define el ámbito de acción de trabajo dentro del CBQ. Este estudio se realiza a los servicios de ensayos biológicos que brinda el Centro en los laboratorios de toxicología, microbiología, parasitología, Unidad de Desarrollo Experimental Preclínico



(UDEP) y en la Unidad de Modelación y Experimentación Biofarmacéutica (UMEB), pertenecientes a la Dirección de Investigaciones del Centro. Ver figura 2.2. Los ensayos objeto del estudio son: ensayos de bioequivalencia (ensayos que se realizan a los medicamentos), ensayos toxicológicos y ecotoxicológicos (que se realizan a muestras de suelo y agua de zonas impactadas ambientalmente o a productos de diferentes tipos que quieren ser evaluados en estos dos aspectos).

Las condiciones de documentación, gestión y de recursos para el desarrollo de los ensayos están garantizadas en el CBQ.

La herramienta que se emplea para descripción del proceso de ensayo es el diagrama de flujo, pues demuestra de forma simple y reducida la secuencia de actividades que se desarrollan, sus relaciones fundamentales, las decisiones que se toman y las informaciones jerarquizadas en virtud de las fuentes informativas de cada proceso. Figura 2.4

El proceso comienza con la solicitud por parte del cliente, la cual es atendida por el especialista comercial del CBQ, quien le propone la oferta; de no estar de acuerdo con la oferta es el fin del servicio, pero de aceptarla el director del CBQ evalúa si es posible prestar dicho servicio, si no es posible se le informa al cliente las razones finalizando de esta forma el mismo, pero de ser positiva la evaluación, se receptiona la muestra del cliente y se realiza la contratación. A continuación el director de investigación da la orden de iniciar los servicios de ensayos. Se inicia la ejecución de la investigación con la elaboración de una propuesta de protocolo por parte del director de estudio según el PNO establecido para su confección; esta propuesta se discute con el asesor científico y el jefe de departamento, el director del estudio ajusta el protocolo a lo establecido técnicamente; si el protocolo se considera adecuado se le entrega al cliente la propuesta, y se espera los resultados de su evaluación, de no ser aceptado por el cliente es corregido por el director del estudio; a continuación, se prepara la muestra a evaluar y si la evaluación inicial de la muestra resulta no apta para el estudio (contaminada, dañada etc.) se le informa al cliente y se solicita una nueva muestra. Posteriormente se desarrolla la investigación; en este punto pueden existir cambios menores en los protocolos, estos cambios no son imprescindibles en el proceso, pero en ocasiones, son necesarios. La investigación concluye con la confección del informe final a partir del PNO establecido para su elaboración, el mismo se discute con el asesor científico y el jefe de departamento, que evalúan si es competente técnicamente. Seguidamente el director del estudio hace entrega a la UAC de toda la documentación del ensayo. Por su parte la dirección aprueba el informe. La UAC archiva la documentación, se expone y entrega el



informe impreso al cliente, el mismo es evaluado y de no ser aprobado se reelabora el informe final de lo contrario se emite la factura, finalizando el servicio de ensayos con el pago del cliente.

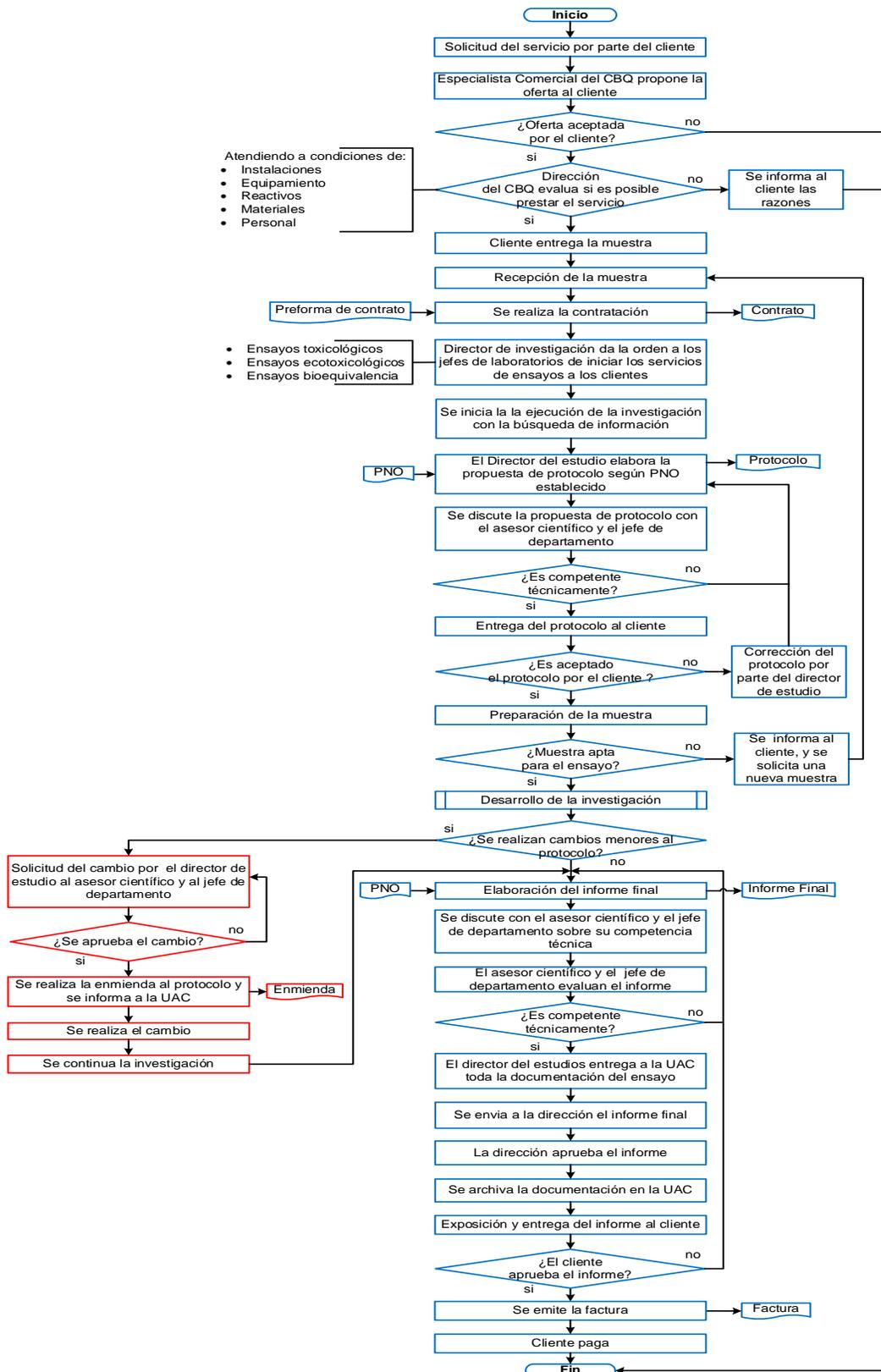


Figura 2.4. Diagrama de Flujo del proceso de servicio de ensayos biológicos. [Fuente: Elaboración propia]



Como se puede observar en la figura y en la descripción del proceso, los controles o supervisiones que se realizan solo están enfocados en aspectos técnicos, no se realizan controles para asegurar el cumplimiento de las BPL y la IEC/ISO 17025, no existe el concepto de control de la calidad del ensayo desde el punto de vista del cumplimiento de los requisitos regulatorios, que resultan obligatorios en este tipo de estudios, afectando por esta razón la satisfacción del cliente, ya que los resultados de estos estudios deben ser presentados a agencias reguladoras internacionales, de las cuales dependen los registros de los productos.

2.2.2 Selección de los expertos para conformar el grupo de trabajo

El sistema integrado de gestión de la calidad (ISO-BPF) implantado en el CBQ, está dirigido a promover la calidad de los estudios farmacéuticos destinados a las Agencias Reguladoras. Estos principios son una serie de criterios que deben ser cumplimentados para asegurar la calidad e integridad de los estudios, el reporte de conclusiones verificables y la trazabilidad de los datos, aspectos relevantes para el reconocimiento y la aceptación mutua de resultados.

Este paso del trabajo abarca el estudio de la identificación de las fuentes de fallo así como los Puntos Críticos de Control y el establecimiento de los mismos en el proceso, siendo importante para su desarrollo contar con expertos que mediante sus conocimientos y experiencias puedan brindar información útil para la investigación; el número de expertos se calcula utilizando un método probabilístico y asumiendo una ley de probabilidad binomial, la cantidad requerida se determina mediante la expresión:

$$M = \frac{p(1-p)*K}{i^2} \quad [2.1]$$

Donde:

M: Cantidad de expertos

i: nivel de precisión que expresa la discrepancia o variabilidad que muestra el grupo en general (0,05 – 0,10)

p: porcentaje de error que como promedio se tolera en el juicio de los expertos (0,01- 0,05)

K: Constante cuyo valor está asociado al nivel de confianza elegido (1- α)

Los valores de K se muestran a continuación:



Nivel de confianza (%)	Valor de K
99	6,6564
95	3,8416
90	2,6896

Si se tiene en cuenta que el nivel de confianza con el que se trabaja (K) es de 6,6564, la proporción estimada de errores de los expertos (p) es de 0,01, para un nivel de precisión (i) de 0,10 se obtiene un número de expertos aproximadamente de siete. Los cálculos pertinentes se muestran a continuación:

$$M = \frac{p(1-p) * K}{i^2} = \frac{0,01(1-0,01) * 6,6564}{0,10^2} = 6,5898 \approx 7 \text{ expertos}$$

La selección de los expertos, se realiza siguiendo el criterio de Hurtado de Mendoza, 2003, ver anexo 2, que permite evaluar el nivel de conocimiento y de competencia de cada uno de los posibles seleccionados mediante la aplicación de la encuesta reflejada en el anexo 3.

Determinado el número de expertos necesarios para la investigación, se aplica el procedimiento de selección de los expertos que conformaran el grupo de trabajo, los resultados que se obtienen con estos cálculos se muestran en el anexo 4.

Los candidatos se escogieron por su experiencia en los servicios de ensayos objeto de estudios y por los resultados alcanzados en investigaciones realizadas, de los cuales resultaron escogidos según los resultados del método, los que se reflejan en la tabla 3 del anexo 4.

2.3 Identificación de las fuentes fallos (blueprinting)

Todos los servicios de ensayos para su correcto funcionamiento deben cumplir con los requerimientos establecidos en las normas y resoluciones tratadas en el epígrafe 1.8. De acuerdo a las características, condiciones y tecnología existentes en los laboratorios serán las actividades específicas que en él se pueden efectuar, en función de garantizar la correcta manipulación y conservación de los ensayos, evitar costos innecesarios y lograr la satisfacción del cliente, el análisis de este tipo de servicio puede ser realizado mediante la utilización del Blueprinting, una técnica creada por Shostack, para visualizar los procesos de un servicio.

Esta herramienta se utiliza para el diseño de servicios y ayuda a la mejora de los mismos, en su primera fase, busca establecer los límites del sistema, tratando de facilitar la visualización del proceso, manteniendo lo esencial del servicio a la vista, por lo que hay que identificar los



puntos esenciales del servicio estudiado. La segunda fase consiste en la representación gráfica del proceso, empleando para la visualización del mismo una serie de símbolos, que ayudan a reflejar realmente la visión del cliente. Considerando en todo momento el punto de vista del cliente se buscan las posibles fuentes de fallos en la tercera fase. La cuarta fase trata de encontrar las medidas adecuadas para evitar los fallos identificados en la fase anterior. La quinta fase hace alusión a la determinación del marco cronológico, teniendo en cuenta el tiempo de ejecución máxima que el cliente aceptará (Navarra, 1998).

En la figura 2.5 se representa el proceso de servicio de ensayo; en la parte superior se muestran las acciones del cliente. Por debajo de estas acciones se encuentran las acciones desarrolladas por el que ofrece el servicio, que se producen en relación directa con el cliente. Ambas acciones se separan entre sí por la línea de interacción. En la parte inferior están las acciones realizadas por el que ofrece el servicio, que no son directamente percibidas por el cliente. Se separan de las demás acciones del oferente del servicio mediante la línea de percepción. Además se visualizan las fuentes de fallos existentes a lo largo del proceso, que se establecen a partir de las oportunidades que brinda la herramienta y mediante el desarrollo de un trabajo de equipos con los expertos seleccionados, como se puede observar, se identifican nueve fuentes de fallo. Otro aspecto importante para poder evaluar la calidad del servicio es el límite de tiempo en el cual se debe realizar el servicio de ensayos biológicos, en este caso se establecen los límites de tiempo, en los cuales incurre el CBQ, no se tiene en cuenta el tiempo que se puede demorar el cliente, ya que esto depende de las características de cada cliente en cuestión, teniendo en cuenta esta observación se establece el tiempo total que se necesita para desarrollar un ensayo largo y un ensayo corto.

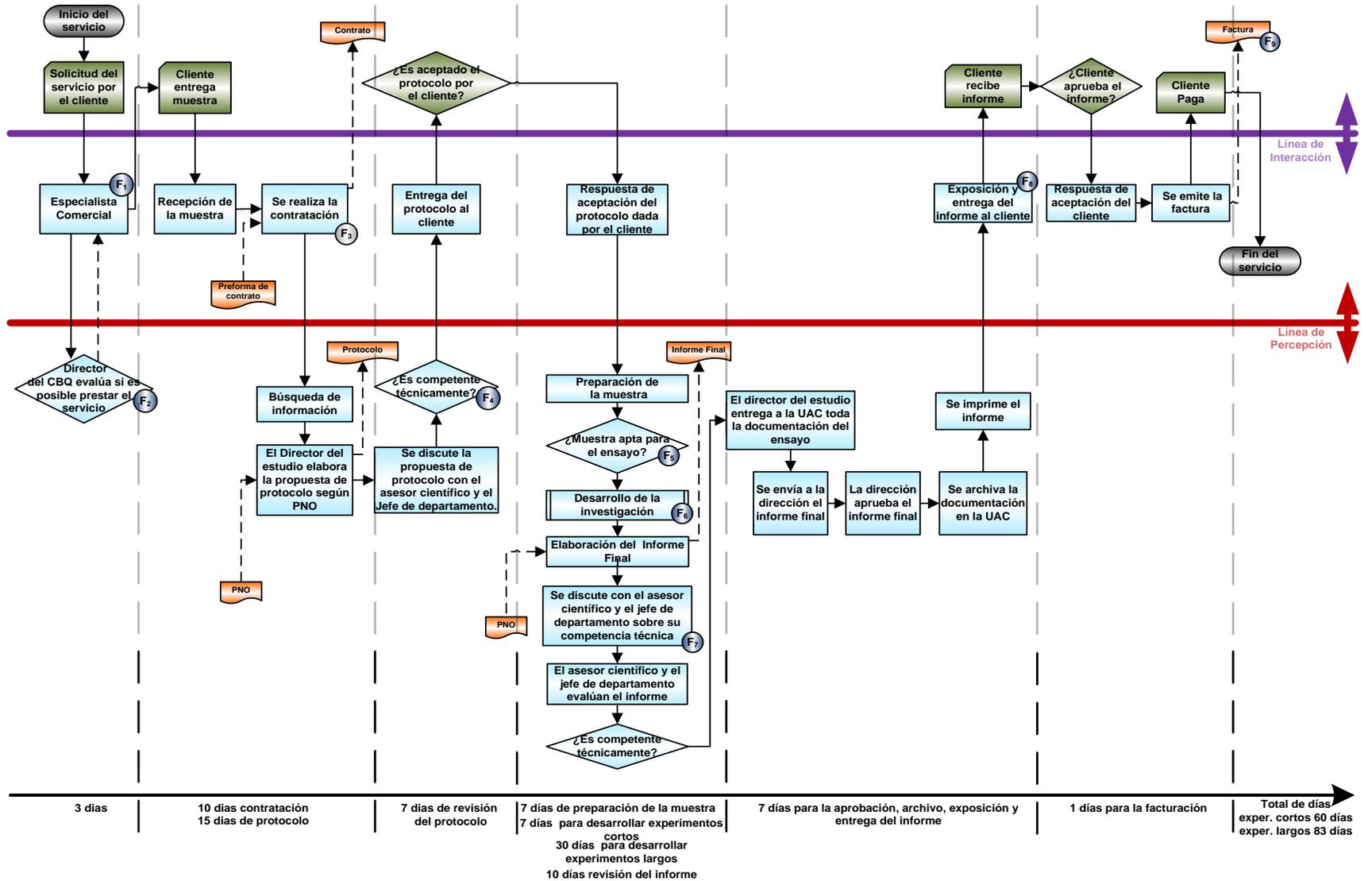


Figura 2.5 Identificación de las fuentes de fallo y el tiempo de desarrollo de los servicios de ensayos biológicos a través de la técnica Blueprinting. [Fuente: elaboración propia].



2.2.3 Identificación de los puntos críticos de control y medidas preventivas

A continuación se hace referencia a los principales resultados obtenidos, atendiendo a la evaluación de las fuentes de fallos detectadas en el Blueprinting por parte de los expertos, ver tabla 2.2.

Tabla 2.2. Identificación de los PCC y las medidas preventivas a partir de la evaluación de las fuentes de fallo por parte de los expertos.

[Fuente: Elaboración propia]

No	Fuente de Fallo			PCC o Medidas preventivas	Responsable/ Evidencia
	Modo	Efecto	Causa		
F ₁	Mal servicio del especialista comercial	Inicio de la investigación no acorde a lo deseado por el cliente Demora en el proceso Gastos de materiales y reactivos y cliente insatisfecho	Mala comunicación e interpretación de la solicitud del servicio	MP1: Capacitación sobre satisfacción del cliente y herramientas de comunicación	Certificado de los cursos.
F ₂	No planificar las condiciones necesarias para desarrollar el ensayo por parte de la dirección del centro.	No prestación del servicio al cliente. Incumplimiento de lo contratado.	No contar con los recursos necesarios en el laboratorio para desarrollar el servicio de ensayo (instalaciones, reactivos, sistema biológico)	MP2: Establecer hojas de verificación para verificar la existencia de los recursos.	Registro u hoja de verificación de cada ensayo
F ₃	Ineficiente proceso de contratación, por demoras o inconsistencias en el contrato.	Demorar la contratación. Contratar ensayos que no satisfagan al cliente o al centro por imprecisiones contractuales.	Demora por imprecisiones y mal procedimiento. No establecer claramente las características del servicio en el contrato (límites de tiempo, características de calidad del servicio, forma de pago etc.)	MP3: Confeccionar un procedimiento para la elaboración de contratos	Procedimiento aprobado. Contrato supervisado por UAC.
F ₄	Protocolo no válido	Incumplimiento de las BPL, mala selección de la guía de ensayo	Solo se realiza la revisión técnica del protocolo obviándose la metodológica	PCC1: Inspección al protocolo, a la Instalación y al	Informe de inspección por UAC



				sistema biológico	
F₅	<i>Comenzar la investigación con una muestra no apta para el ensayo</i>	<i>Resultados erróneos en los ensayos.</i>	<i>Muestra contaminada con otros microorganismos</i>	PCC2: <i>Inspección de control de proceso a la muestra.</i>	<i>Informe de ensayo de la muestra por laboratorio de microbiología.</i>
F₆	<i>Incumplimiento del protocolo aprobado por el cliente durante el desarrollo de la investigación</i>	<i>Resultados erróneos en los ensayos.</i>	<i>Cliente insatisfecho por no recibir lo contratado.</i>	PCC3: <i>Inspección del proceso.</i>	<i>Informe de inspección por UAC</i>
F₇	<i>Informe del ensayo no válido</i>	<i>Mal procesamiento los resultados de los ensayos.</i>	<i>Solo se realiza la revisión técnica del informe obviándose la metodológica</i>	PCC4: <i>Inspección al informe final y los datos primarios del ensayo.</i>	<i>Informe de inspección por UAC</i>
F₈	<i>Errores de impresión y encarpetao del informe. Mala exposición de los resultados por parte del especialista</i>	<i>Mala presentación de los resultados al cliente.</i>	<i>Mala edición, impresión, mal encarpetao y mala preparación por parte del especialista</i>	MP4: <i>-Supervisar la inspección y encarpetao -Revisión de la exposición</i>	<i>Registro de inspección final del informe por parte de UAC.</i>
F₉	<i>Errores de facturación</i>	<i>Insatisfacción del cliente o perjuicios para el centro</i>	<i>No correspondencia del servicio realizado con la cantidad facturada, demora en la facturación.</i>	MP5: <i>Supervisar la correspondencia entre el servicio realizado y lo facturado</i>	<i>Registro de la revisión de la factura por el Departamento Contabilidad</i>



Como se puede observar en la tabla se localizan nueve fuentes de fallo, representadas por (**F**), mediante el trabajo con los expertos se analiza el modo del fallo, el efecto que puede provocar y la causa del fallo. Teniendo en cuenta esta información y la experiencia de los expertos, se decide cuáles de las fuentes de fallo se deben establecer como puntos críticos de control o estaciones de control (**PCC**), se identifican cuatro puntos críticos de control; para el resto de las fuentes de fallo se sugieren medidas preventivas (**MP**) con el objetivo de minimizar la ocurrencia del fallo. El criterio utilizado para diferenciar entre **PCC** y **MP**, es la incidencia que puede tener sobre la calidad del servicio el riesgo del fallo. Si el riesgo del fallo provoca daños irreversibles sobre la calidad del servicio, se considera un **PCC**; si el riesgo del fallo provoca daños que pueden ser reversibles sin la repetición del ensayo, se considera como **MP**.

A partir de los resultados obtenidos mediante el análisis del Blueprinting se confecciona el diagrama de flujo que representa el proceso de prestación de servicios de ensayos biológicos con la inclusión de los puntos críticos de control que se han establecido mediante este análisis. Figura 2.6.

Como se puede observar en la figura 2.6, la representación del proceso resulta más compleja que en la figura 2.4 (proceso de servicio de ensayo al inicio de la investigación), ya que representa el proceso con todos los controles necesarios para obtener la evaluación de la conformidad con las normas que rigen el proceso (BPL y IEC/ISO 17025) y la satisfacción del cliente. A partir de la información que brinda la figura 2.6 se puede comenzar el diseño de cada uno de los puntos críticos de control establecidos.



2.4 Conclusiones parciales

1. El Centro de Bioactivos Químicos cuenta con todas las condiciones de gestión e infraestructura, necesarias para el desarrollo de los servicios de ensayos biológicos, sin embargo, el flujo del proceso de los servicios de ensayo evidencia la falta de actividades encaminadas a la evaluación de la conformidad del servicio.
2. El procedimiento propuesto cumple con las expectativas de la investigación, ya permite identificar el estado del proceso de ensayos, las fuentes de fallo, el establecimiento de los puntos críticos y el diseño de las inspecciones necesarias, así como la posibilidad hacer la planificación del sistema de control de la calidad.
3. La combinación del trabajo con expertos y el Blueprinting permite la identificación certera de nueve fuentes de fallo que pueden afectar la calidad del servicio, así como la definición del tiempo total de realización del servicio de ensayos biológicos por parte del laboratorio, paso imprescindible en la selección del objeto de control.
4. La inclusión de los puntos críticos de control al proceso de servicios de ensayos biológicos constituye la base para la evaluación de la conformidad de dicho servicio.



Capítulo III



CAPÍTULO III DISEÑO DEL SISTEMA DE CONTROL DE LA CALIDAD PARA EL PROCESO DE SERVICIOS DE ENSAYOS BIOLÓGICOS

3.1 Introducción

El presente capítulo tiene como objetivo principal, desarrollar el diseño de la inspección en cada punto crítico establecido, ilustrado en la Tabla 2.2, siguiendo la continuidad del procedimiento propuesto. El diseño se realizó mediante la aplicación de un instrumento de recolección de datos que permite analizar, y comparar de forma cualitativa y cuantitativa los documentos y procesos a inspeccionar en el proceso de servicios de ensayos biológicos, en este caso dirigidos a los informes y protocolo de investigación, así como a la comprobación del cumplimiento de los procedimientos en el desarrollo del proceso, para desplegar este objetivo se sigue la secuencia de pasos que se observa en la siguiente figura:

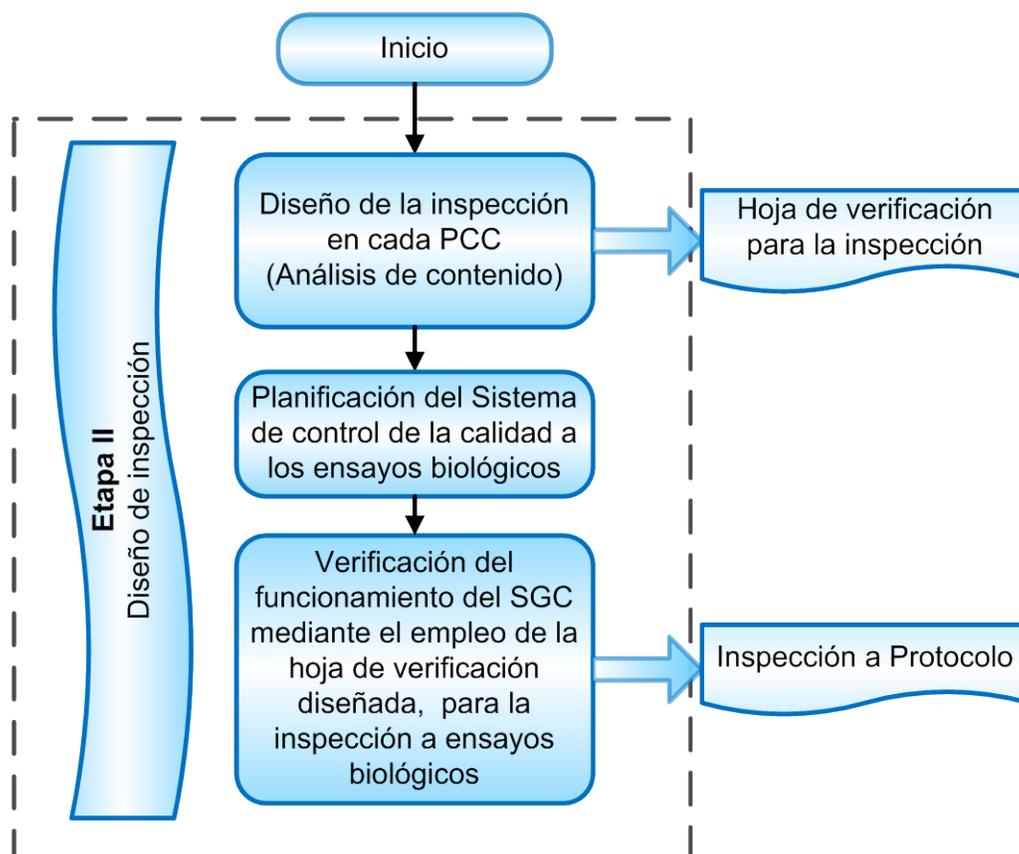


Figura 3.1. Hilo conductor del Capítulo III. [Fuente: Elaboración Propia]



3.2 Diseño de la inspección en cada punto crítico de control

Los puntos de inspección establecidos tienen su esencia en la inspección a documentos, protocolo e informe final, que deben cumplir con lo establecido en otros documentos, Procedimientos Normalizados de Operación (PNO), así como en la inspección de procesos, por ejemplo el desarrollo del ensayo con el protocolo aprobado para el caso (Tabla 2.2). Esta peculiaridad hace que el sistema de control de la calidad de los ensayos biológicos esté enfocado hacia el análisis de contenido de los documentos; por lo que se emplea para el diseño de estas inspecciones una técnica de análisis utilizada en la esfera de las investigaciones sociales denominada "Análisis de contenido".

3.2.1 El "Análisis de Contenido" como herramienta para el diseño de la inspección en los puntos críticos de control

De acuerdo con la definición clásica de Berelson (1952) el análisis de contenido es una técnica para estudiar y analizar la comunicación de una manera objetiva, sistemática y cuantitativa. El análisis de contenido puede aplicarse virtualmente a cualquier forma de comunicación (programas de televisión, artículos, libros etc.). Dentro de sus usos el análisis de contenido permite auditar el contenido de la comunicación y compararlo contra estándares y objetivos (Sampier, 2006).

El análisis de contenido se efectúa por medio de la codificación, que es el proceso a través del cual las características relevantes del contenido de un mensaje son transformadas a unidades que permitan su descripción y análisis preciso. Para poder codificar se hace necesario definir el universo a analizar, las unidades de análisis, las categorías de análisis y subcategorías. La aplicación del instrumento propuesto por el autor Sampier, tiene en cuenta la utilización de 10 pasos, los que se citan a continuación:

Paso 1: Definir con precisión el universo y extraer una muestra representativa: En este paso se describe el universo de la investigación de forma precisa.

Paso 2: Establecer y definir las unidades de análisis: Las unidades de análisis constituyen segmentos del contenido de los mensajes que son caracterizados para ubicarlos dentro de las categorías. Berelson (1952) hace alusión a cinco unidades importantes de análisis entre las que se encuentran: el tema, el ítem, medidas de espacio-tiempo.

Paso 3: Establecer y definir las categorías y subcategorías que representen a las variables de la investigación: Las categorías son los niveles donde serán caracterizadas las



unidades de análisis, Krippendoff (1952) señala cinco tipos de categorías entre la más importantes en el contexto de esta investigación: de asunto o tópico. Las subcategorías se utilizan para caracterizar las categorías.

Paso 4: Seleccionar los codificadores: los codificadores son las personas que habrán de asignar las unidades de análisis, a las categorías, deben ser personas con una nivel educativo profesional.

Paso 5: Elaborar la hoja de codificación: estas hojas contienen las categorías y subcategorías y los codificadores anotan en ellas cada vez que una unidad entra en una subcategoría.

Paso 6: Proporcionar entrenamiento de codificadores: este entrenamiento incluye que los codificadores se familiaricen y compenetren con las variables, comprendan las categorías y subcategorías, entendiendo las definiciones de ambas.

Paso 7: Calcular la confiabilidad de los codificadores: para el éxito de la codificación, se hace una codificación provisional de una parte representativa del material, para evaluar si existe consenso entre los codificadores.

Paso 8: Efectuar la codificación: implica contar las frecuencias de repetición de las categorías.

Paso 9: Vaciar los datos de las hojas de codificación y obtener totales para cada categoría.

Paso 10: Realizar los análisis estadísticos apropiados

Algunos de los diez los pasos establecidos para el estudio se han abordado ya en el transcurso de esta investigación; teniendo en cuenta este aspecto, se utiliza la técnica antes descrita para diseñar la inspección en el PCC₁ aplicándola a la inspección del protocolo de forma demostrativa, para hacerlo con posterioridad, y mediante la misma herramienta, al resto de los puntos críticos de control del sistema.

3.2.2 Elementos de entrada del diseño

Los elementos de entrada del diseño se establecen en la tabla 3.1, en la que se pueden observar los datos de partida para comenzar la construcción de la hoja de verificación para la inspección.



Tabla 3.1. Elementos de entrada del diseño. [Fuente: Elaboración Propia]

Pasos	Elementos de entrada del diseño
Paso 1	Para el PCC ₁ el universo se considera el Protocolo de Investigación.
Paso 2	En la presente investigación queda definida la unidad de análisis como los acápites que según el PNO deben estar contenidos en el protocolo.
Paso 3	Para esta investigación se establecen como categorías y subcategorías las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Categoría: Contenido de cada acápite del PNO establecido para la confección del protocolo de investigación. Subcategoría: Cumple o no cumple y procede o no procede con lo establecido en el PNO.
Paso 4	Los pasos relacionados con los codificadores se identifican en esta investigación como el procesamiento realizado para la selección de los expertos que han participado en el estadio experimental de la investigación (capítulo II y Anexo 4)
Paso 6	
Paso 7	
Paso 5	Las hojas de codificación se consideran como hojas de verificación (herramienta básica de la calidad) que se diseñan en función del contenido que posee la revisión del documento en cuestión, este caso el contenido que establece el PNO para la elaboración de los protocolos de investigación (ver Anexo 5), se tiene en cuenta además que resulte un documento cómodo para el trabajo del inspector.
Paso 8	Se emplea la hoja de verificación diseñada para realizar la inspección del protocolo de un ensayo en este caso el protocolo: "Estudio de Toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y elongación" (ver Anexo 6)
Paso 9	
Paso 10	Es un paso importante para hacer estudios del comportamiento de la calidad de los puntos críticos de control dentro del sistema, por lo que queda orientado como una recomendación en esta investigación.



3.2.3. Diseño de la hoja de verificación para la inspección del protocolo de la investigación en el PCC₁

El diseño se realiza teniendo en cuenta todos los elementos de entrada descritos en la tabla anterior, la hoja de verificación para la inspección del protocolo en el PCC₁ incluye: una parte superior con los datos generales necesarios para garantizar la trazabilidad del documento, la primera columna contiene las unidades de análisis, la segunda columna contiene las categorías, la tercera columna contiene las subcategorías y posee una cuarta columna que facilita las anotaciones que necesite hacer el inspector, reconocida como "observaciones"; además, al finalizar la sección para cada unidad de análisis, en la última fila, se diseñan indicadores sencillos para la cuantificación del total de aspectos inspeccionados y el porcentaje de incumplimiento, teniendo en cuenta que cada unidad de análisis tiene un nivel de importancia dentro del contenido. La hoja de verificación resultante se puede observar en la tabla 3.2.

Tabla 3.2. Hoja de verificación para la inspección del protocolo de la investigación en el PCC1 en los servicios de ensayos biológicos. [Fuente: Elaboración Propia]

 <p>CENTRO DE BIOACTIVOS QUÍMICOS</p> <p>CALIDAD</p>	Hoja de verificación para la inspección al protocolo de investigación en los ensayos biológicos	Código: -
		Área:
		Página:

Ensayo:		Código
Fecha inicio:	Fecha terminación:	
Inspector:	Firma:	

I. Elementos requeridos para la presentación del protocolo		NIVEL DE IMPORTANCIA DE UN 5%		
Aspectos	Cumple		Observaciones	
	Si	No		



F O R M A	1. Impresión con nitidez, escritura indeleble y clara				
	2. Encabezamiento (Exceptuando portada)	2.1 Título del estudio a la izquierda			
		2.2 Código del protocolo subrayado a la derecha			
	3. Folio (exceptuando portada)	3.1 Al centro del pie de página			
		3.2 Orden consecutivo según el sistema a/n o a de n			
	4. Los acápites del contenido escritos con letras altas y bajas, en negrita				
	5. La letra Times New Roman 12 a 1,5 espacio				
6. Redacción en tiempo futuro					
Total de aspectos			No cumplen		% del Total

II. Estructura del protocolo de investigación		NIVEL DE IMPORTANCIA DE UN 10 %			
P O R T A	Aspectos		Cumple		Observaciones
			Si	No	
	1. Encabezado	1.1 Logotipo del CBQ a la izquierda			
		1.2 Datos generales del CBQ a la derecha			
		1.3 Definición del tipo de documento			
	2. Título	2.1 Constituye la denominación de la investigación			
		2.2 Breve, preciso y enunciado claramente			
	3. Código	3.1 Número correspondiente del área de investigación 3. Unidad de Desarrollo Analítico 10. Unidad de desarrollo de estudios preclínicos 7. Microbiología 8. Parasitología 11. Histopatología 9. Toxicología 12. Unidad de Modelación y experimentación Biofarmacéutica			



D A		3.2 Número consecutivo de protocolo de investigación del grupo en el marco de un año						
		3.3 Año corriente escrito con dos caracteres						
		3.4 Separados por un punto						
	4. Fecha	4.1 Fecha de confección	Escrita con 2 caracteres el día y el mes, y con 4 caracteres el año.					
	5. Director de estudio	5.1 Nombre y Apellidos						
		5.2 Grado Científico						
	6. Investigador Principal	5.1 Procede		si	no	<input checked="" type="checkbox"/>		
		En caso de sí	5.1.1 Nombre y Apellidos					
			5.1.2 Grado Científico					
	7. Instalación de ensayo	7.1 Nombre del área donde se desarrolla el ensayo						
7.2 Nombre del Centro								
8. Se identifica el cliente								

Total de aspectos		No cumplen		% del Total	
--------------------------	--	-------------------	--	--------------------	--

II. Estructura del protocolo de investigación			NIVEL DE IMPORTANCIA DE UN 50 %		
	Aspectos	Cumple		Observaciones	
		Si	No		
C O	1. Introducción	1.1 Describe antecedentes, situación actual, importancia del objeto de investigación			
		1.2 No más de tres párrafos			
	2. Objetivos del estudio	2.1 Objetivo general			
		2.2 Objetivo específicos (si proceden)			



N T E N I D O	3. Materiales y métodos	3.1 Definición del Total de materiales							
		3.2 Descripción del método							
		3.3 Referencias							
		3.4 Relación de procedimientos con títulos y códigos							
	4. Identificación de la sustancia de ensayo y del vehículo	4.1 Procede		si		no			
		4.2 En caso de que proceda la sustancia de ensayo	4.2.1 Nombre de la sustancia						
			4.2.2 Lote						
			4.2.3 Procedencia						
			4.2.4 Código Interno de la muestra						
			4.2.5 Código de la declaración de conformidad						
			4.2.6 Descripción de la declaración	Color					
				Forma Física					
				Pureza					
		Estabilidad							
		Condiciones de almacenamiento							
		Fecha de vencimiento							
		Vehículo preferido							
		Instrucciones de manipulación especiales							
	4.3 Procede		si		no				
	4.3 En caso de	4.3.1 Nombre del vehículo							
		4.3.2 Procedencia							



	que proceda para el vehículo	4.3.3 Condiciones de almacenamiento				
		4.3.4 Fecha de vencimiento				
		4.3.5 Instrucciones de manipulación especial				
5. Preparación de la sustancia de ensayo	5.1 Declaración de la disolución o suspensión					
	5.2 Volúmenes					
	5.3 Recipientes					
	5.4 Temperaturas					
	5.5 Etapa					
	5.6 Agitación (si procede)					
	5.7 Condiciones de envase					
	5.8 Almacenamiento					
6. Identificación y caracterización de la sustancia de referencia.	6.1 Procede		si		no	
	En caso de sí	6.1.1 Nombre de la sustancia de referencia				
		6.1.2 Características de la sustancia,		Código		
		Especificaciones de calidad				
7. Personal ensayo	7.1 Director del estudio	D E S C R I P	7.1.1 Nombre y apellidos			
			7.1.2 Categoría Científica			
	7.2 Investigados Principal (si procede)		7.1.3 Filiación (si procede)			
			7.1.4 Función o cargo			
			7.1.5 Dirección Personal			
	7.3 Otros		7.1.6 Teléfonos			



	participantes	C I O N	7.1.7 E-mail			
8. Datos sobre la instalación del ensayo	8.1 Nombre de la organización					
	8.2 Lugar específico					
	8.4 Teléfonos					
	8.5 E-mail					
	8.6 Descripción de las características de la instalación donde se realizará el ensayo.					
9. Datos sobre el cliente	9.1 Nombre					
	9.2 Dirección					
	9.3 Teléfono					
	9.4 E-mail					
10. Fundamentación del biomodelo a emplear						
11. Sistema de ensayo	11.1 Procedencia					
	11.2 Línea					
	11.3 Especie	Nombre común				
		Nombre científico				
	11.4 Sexo (si procede)					
	11.5 Edad o peso (si procede)					
	11.6 Estadio de desarrollo (si procede)					
	11.7 El sistema incluye equipos o instrumentos para hacer mediciones	11.7.1 Definición de equipos e instrumentos				
11.7.2 Lugar de ubicación						



		(Si procede)				
	12. Condiciones de mantenimiento y alimentación	12.1 Descripción de las características de mantenimiento y alimentación del biomodelo				
		12.2 Características ambientales de mantenimiento durante cuarentena y ensayo	12.2.1 Temperatura			
			12.2.2 Humedad			
			12.2.3 Luz fotoperiodo			
			12.2.4 Intensidad luminosa			
			12.2.5 Densidad Poblacional			
			12.2.6 Distribución por sexo			
			12.2.7 Características de los alimentos			
			12.2.8 Fuente			
			12.2.9 Frecuencia de alimentación			
		12.3 Características del agua para ensayos en medios acuosos (si procede)	12.3.1 pH			
			12.3.2 Temperatura			
			12.3.3 Conductividad			
			12.3.4 Concentración de nitrito			
			12.3.5 Nitratos			
			12.3.6 Amonios			
			12.3.7 Cloruro			
			12.3.8 Dureza			
		13 . Limpieza y desinfección	13.1 Referencia a los PNO	13.1.1 Nombre		
13.1.2 Código						
13.1.3 Breve descripción de la realización de la limpieza y						



			desinfección			
14. Distribución y formación de grupos experimentales	14.1 Sistema de identificación del sistema de ensayo	14.1.1 Marcaje de organismo				
		14.1.2 Sistema de asignación de organismo por grupos experimentales				
		14.1.3 Etiquetado de equipos de confinamiento				
		14.1.4 Codificación de láminas				
		14.1.5 Declaración de la evaluación a ciegas del ensayo				
15. Vía de administración, dosis, frecuencia y duración.	15.1 Descripción de la vía de administración					
	15.2 Dosis o concentración					
	15.3 Frecuencia o duración de tratamiento o exposición					
16. Observaciones clínicas	16.1 Descripción de los parámetros clínicos de respuestas y o evolución durante el ensayo					
	16.2 Tiempo de las observaciones					
	16.3 Criterios o medios de evaluación					
17. Peso corporal	17.1 Momento de la variación					
	17.2 Medios con que se mide					
18. Consideraciones éticas	18.1 Declaración de los aspectos éticos a considerar durante la experimentación	18.1.1 Conformidad con los principios de reducción				
		18.1.2 Refinamiento y reemplazo				
		18.1.3 Medios para aliviar dolor				
		18.1.4 Sacrificio				
		18.1.5 Eutanasia				
19. Estudio	19.1 Descripción de la preparación de la muestra					



anatomopatológico	19.2 Técnicas y tinciones a aplicar en el ensayo					
	19.3 Medios de observación					
	19.4 Criterios diagnóstico o PNO					
20. Análisis estadístico	20.1 Exposición del diseño experimental	20.1.1 Variable a registrar en el proceso de investigación				
		20.1.2 Métodos de cálculo				
		20.1.3 Métodos estadísticos				
21. Registro y archivo	21.1 Descripción de la forma de recogida de datos primarios					
	21.2 Se anexan los modelos a emplear					
	21.3 Los modelos estas acorde al procedimiento reportado y brindan comodidad para el trabajo					
	21.4 Se declara	21.4.1 Lugar donde se archivará el protocolo				
		21.4.2 Datos primarios				
		21.4.3 Registros u otras evidencias				
21.4.4 Tiempo de conservación de los documentos						
22. Lugares donde se conservarán las muestras y especímenes	22.1 Descripción del lugar					
	22.2 Condiciones de conservación generados del ensayo.					
23. Cronograma de ensayo	23.1 Propuesta de fecha de inicio experimental					
	23.2 Propuesta de etapas del estudio					
	23.3 Propuesta de fecha de terminación experimental					
	23.4 Propuesta de fecha de terminación del estudio					
24. Bibliografía relacionada mediante listado que comprenda los textos,						



publicaciones, investigaciones patentes relacionadas con el objeto de investigación			
Total de aspectos		No cumple	% del Total

II. Estructura del protocolo de investigación		NIVEL DE IMPORTANCIA DE UN 15 %			
H O J A T E R M I N A L	Aspectos	cumple		Observaciones	
		Si	No		
	1. Presenta la expresión “Este protocolo ha sido confeccionado, revisado y aprobado por:”				
	2. Define el nombre y cargo de la persona que lo confecciono				
	3. Define el nombre y el cargo de quien revisa:				
		3.1 Esp. en Gestión de la Calidad			
	4. Define el nombre y el cargo de quien aprueba:				
		4.1 Jefe de Dpto.			
		4.2 Jefe de UAC			
		4.3 Dtor. de la Calidad			
	4.4 Dtor. de Investigación				
Total de aspectos			No cumple	% del Total	



III. Estructura del protocolo de investigación		NIVEL DE IMPORTANCIA DE UN 20 %		
A N E X O S	Aspectos	cumple		Observaciones
		Si	No	
	1. Encabezado por la palabra anexo seguida por letra mayúscula o numero			
	2. Anexos ordenados alfabética o numéricamente comenzado con A o 1 respectivamente.			
Total de aspectos			No cumple	% del Total

Inspeccionado por:	Cargo:	Firma:
Recibe los resultados de la inspección:	Cargo:	Firma:
Aprobado por:	Cargo:	Firma:



3.3 Planificación del sistema de control de la calidad a los ensayos biológicos

La planificación del sistema de control de la calidad a los ensayos biológicos se realiza teniendo en cuenta los resultados de la confirmación del funcionamiento de la hoja de verificación, así como los conocimientos de los expertos acerca del proceso de servicios de ensayos biológicos. La planificación del sistema de control de la calidad incluye para cada PCC establecido el método de inspección, frecuencia de inspección, el responsable, el ejecutor, los criterios de aceptación y la decisión a tomar en función del criterio de aceptación. Ver tabla 3.3.



Tabla 3.3. Planificación del control de la calidad en el proceso de servicios de ensayos biológicos. [Fuente: Elaboración Propia]

Punto crítico de control	Método de inspección	Frecuenc.	Responsab	Ejecutor	Criterio de aceptación	Decisión a tomar
PCC₁: Inspección por parte de la UAC al protocolo, a la Instalación y al sistema biológico.	Inspección al protocolo, Instalación y al sistema biológico mediante método de análisis de contenido, se utiliza hoja de verificación para la inspección inicial a ensayos biológicos.	Todos los ensayos biológicos que se contraten	Director de la Calidad. J´de la UAC.	Especialist a en Gestión de la Calidad de la UAC.	Si el protocolo cumple con más del 95 % del contenido es aceptado, si es menos se rechaza.	Si es aceptado se reelabora el % de contenido que no se corresponde con lo establecido. Si se rechaza se reelabora todo el protocolo.
PCC₂: Inspección de control de proceso a la muestra (Control Microbiológico)	Inspección mediante ensayo microbiológico para corroborar la composición de la muestra.	Todas las muestras que se contraten para el servicio de ensayos	J´de Departament o Biológico. J´del Laboratorio de Microbiología	Investigado r.	La muestra debe corresponder con la composición que se reporta en el certificado de la calidad que la acompaña, si no corresponde se rechaza.	Si la muestra es aceptada, se puede comenzar los servicios de ensayos. Si la muestra es rechazada, no se comienzan los ensayos, se comunica al cliente y se solicita otra muestra.
PCC₃: Inspección del proceso por la UAC	Inspección al desarrollo de la investigación mediante el método de análisis de contenido, se utiliza la hoja de verificación para la inspección al desarrollo de ensayos biológicos.	Todos los ensayos biológicos que se contraten	Director de la Calidad. J´de la UAC.	Especialist a en Gestión de la Calidad de la UAC.	Si el 100% de desarrollo de la investigación se corresponde con el protocolo aprobado se acepta. Si no es así se rechaza.	Si la inspección es aceptable se continúa el ensayo. Si la inspección es no aceptable se detienen el ensayo hasta que se cumplan las condiciones aprobadas en el protocolo.
PCC₄: Inspección por parte de la UAC al informe final y los datos primarios del ensayo.	Inspección al informe y datos primarios, mediante método de análisis de contenido, se utiliza la hoja de verificación para la inspección final a ensayos biológicos.	Todos los ensayos biológicos que se contraten	Director de la Calidad. J´de la UAC	Especialist a en Gestión de la Calidad de la UAC	Si el informe cumple con más del 95 % del contenido es aceptado, si es menos se rechaza.	Si es aceptado se reelabora el % de contenido que no se corresponde con lo establecido. Si se rechaza se reelabora todo el informe final.



3.4. Verificación del funcionamiento de la hoja de verificación diseñada mediante la inspección de un protocolo de ensayo biológico en el PCC₁

La confirmación del funcionamiento de la hoja de verificación diseñada se realizó mediante la inspección por parte de un inspector del sistema de ensayos al protocolo del ensayo: "Estudio de Toxicidad aguda del Thurisave-al 25 sobre la germinación y elongación", ver Anexo 7

Los resultados obtenidos en la inspección arrojan que el protocolo presenta incumplimientos en tres unidades de análisis.

- Portada, de un total de 15 aspectos, uno no cumple, para un 0,66 % de incumplimiento.
- Contenido, de un total de 113 aspectos, cinco no cumplen, para un 2,21% de incumplimiento.
- Hoja terminal, de un total de ocho aspectos, uno no cumple, para un 1,87 % de incumplimiento.

El incumplimiento total del contenido del protocolo "Estudio de Toxicidad aguda del Thurisave-al 25 sobre la germinación y elongación" es de 4,74 %; lo que significa que el protocolo cumple a un 95,26 %. Según lo que se establece en la planificación del control de la calidad, el protocolo es aceptado y se debe reelabora el 4,74 % del contenido que no se corresponde con lo establecido

3.5 Conclusiones parciales

1. El diseño de la hoja de verificación para la inspección, a partir de la técnica de análisis de contenido, proporciona los elementos necesarios para diseñar un tipo de inspección con características similares a un proceso de revisión, bien orientado, exhaustivo y con posibilidades de cuantificar los resultados.
2. La planificación del sistema de control de la calidad establece los puntos críticos de control, permite la comparación de los resultados con las especificaciones y establece las medidas necesarias a tomar en cada caso, aspectos que se ajustan a los elementos del control de la calidad instaurados por los principales autores del tema.
3. El diseño del sistema de control de la calidad para el proceso de servicios de ensayos biológicos del CBQ queda establecido mediante el establecimiento de la herramienta de inspección necesaria y la planificación del control de la calidad en cada punto crítico de control del proceso.



4. La inspección al protocolo de investigación en el PCC₁ demuestra la efectividad del tipo de la hoja de verificación diseñada como herramienta de inspección del sistema de control de la calidad de los servicios de ensayos biológicos.



Conclusiones



CONCLUSIONES

1. El control de calidad en los servicios de ensayos biológicos presenta particularidades, que dependiendo del tipo de ensayo, exigen un énfasis específico en su establecimiento, en el ajuste a normativas especiales vigentes a nivel nacional e internacional así como en las especificaciones sobre la calidad de estos ensayos.
2. Para lograr el adecuado completamiento del SGC de los laboratorios de ensayo biológicos en el CBQ, es indispensable diseñar un sistema de control de calidad de los servicios que garantice el cumplimiento de los requisitos regulatorios y los requisitos del cliente.
3. El procedimiento propuesto para el diseño del sistema de control de calidad de los servicios de ensayos biológicos cumple con las expectativas de la investigación, ya que permite identificar el estado del proceso de ensayos, las fuentes de fallo, el establecimiento de los puntos críticos, el diseño de las inspecciones necesarias, así como la posibilidad de hacer la planificación del sistema de control de la calidad.
4. La identificación certera de nueve fuentes de fallo que pueden afectar la calidad del servicio, la definición del tiempo total de realización del servicio de ensayos biológicos, así como la inclusión de cuatro puntos críticos de control, constituyen pasos imprescindibles en la selección del objeto de control y crean la base para la evaluación de la conformidad del servicio.
5. El diseño del sistema de control de la calidad para el proceso de servicios de ensayos biológicos del CBQ queda establecido con todos los elementos que debe poseer el control de la calidad: puntos críticos de control, hoja de verificación para la inspección (herramienta de inspección) y la planificación del sistema de control de la calidad, con la posibilidad de comparar resultados vs especificaciones y tomar las medidas necesarias en cada caso.
6. La inspección al protocolo de investigación en el PCC₁ demuestra la efectividad del diseño del sistema de control de la calidad a los servicios de ensayos biológicos.



Recomendaciones



RECOMENDACIONES

1. Continuar la investigación del tema con el objetivo de establecer herramientas estadísticas para el procesamiento de los resultados de inspección en los diferentes puntos críticos, mediante las cuales se puedan realizar análisis de tendencias y comportamiento con vistas al mejoramiento continuo de la calidad del proceso.



Bibliografía



BIBLIOGRAFÍA

1. Aiteco Consultores, SL. (2005). *Métodos y Herramientas*. El Modelo SERVQUAL de Calidad de Servicio. Granada, España. Disponible en: <http://www.aiteco.com/modelo-servqual-de-calidad-de-servicio/>. Consultado en mayo 2014
2. Albretch, K. (1990). La revolución del servicio. *Legis*, 84-86.
3. Aragón González, N. (2001). *Gestión de calidad*. Nicaragua: Universidad Nacional de Ingeniería.
4. Baurdo, R, (2004). *Ecotoxicological testing with Daphnia*, en PETERS, R. H. y R. DE BERNARDI (Eds.) *Daphnia*. Mem. Ist. Ital. Idrobiol. 45: 461 - 482.
biotechnological/biological entities). Draft. 2011.
5. Caballano Alcántara, José L. (2012) *Fundamentos y conceptos*. Sistemas de la calidad.
6. Calidad. (2005). *Las siete herramientas de calidad*. Disponible en <http://www.calidad.comar/hcalid05.html> .Consultado en abril 2014
7. Canacintraslp (2010). La eficacia y la eficiencia en una organización. Disponible en http://www.canacintraslp.org.mx/pdf/2006_8_JUNIO.pdf. Consultado en febrero 2014.
8. Cesar, R. (2011). *Condiciones De Laboratorio Normalizadas*. 2. Disponible en: <http://clubensayos.com/Temas-Variados/Condiciones-De-Laboratorio-Normalizadas/119114.html>. Consultado en marzo 2014.
9. Conway, W.F. (1988). *The correct way of managing*. Conway Quality. Inc.
10. Cosping, Oswaldo M. (2012). *7 Herramientas básicas para el control de calidad*. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos7/herba/herba.shtml#ixzz320vyLybS>. Consultado en marzo 2014
11. Crosby, P.B. (1979). *Quality is free*. McGraw-Hill Book Co. New York.
12. Crosby, P.B. (1994). *Completeness*. *Calidad total para el siglo XXI*. Traducción de Guadalupe Meza Staines. McGraw Hill Interamericana de México S.A. de C.V. Ciudad México. p 275.
13. Dagmar L, et.at. (2012) España, Universidad Politècnica de València Disponible en: *Manual de seguridad para operaciones en laboratorios de biotecnología y de tipo biológico*, (<http://www.sprl.upv.es/msbiotecnologia.htm>.)



14. Deming, W.E. (1986). Out of the crisis. Center for Advanced Engineering Study. Cambridge, Mass: Massachusetts Institute of Technology.
15. Disponible en: http://www.elprisma.com/apuntes/administracion_de_empresas/gestiondelacalidad/. Consultado en febrero 2014
16. EMA Eudralex. Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11. Computerised Systems. European Union, 2010.
17. EMA. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practice. Current Good Manufacturing Practice. European Union, 2011.
18. Escoriza Martínez, T. (2003). Determinación de los costos de la mala calidad como vía de la mejora en procesos. Tesis presentada para optar por el Grado de Máster en Ciencias Técnicas. Universidad Central de las Villas. Cuba.
19. FDA. Guidance for Industry. Quality Systems Approach to Pharmaceutical Cgmp Regulation. U.S, 2006.
20. FDA. Process Validation: General Principles and Practices. U.S, 2011.
21. Feigenbaum, A.V. (1971). Control total de la calidad. Edición Revolucionaria, La Habana. Cuba.
22. Feigenbaum, A.V. (1997). Changing concepts and management of quality worldwide. Quality progress. December. pp. 45-48.
23. González, C.E. (2004). Proceso para la Planificación de la Calidad en el servicio de Mantenimiento Especializado. Proyecto de Investigación como sustento de la Tesis presentada para optar por el Grado de Máster en Ciencias Técnicas. Universidad Central de las Villas. Cuba.
24. Hernández Sampier, R. (2003). Metodología de la Investigación. La Habana: Editorial Félix Varela
25. Hockl, P. F. (2010). Aseguramiento de la Calidad en los laboratorios.
26. <http://www.sprl.upv.es/msbiotecnologia.htm>. Consultado en marzo del 2014
27. ICH 011 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and
28. Ishikawa, K. (1988). ¿Qué es el control total de la calidad? La modalidad japonesa. Edición Revolucionaria. La Habana: p 209.
29. Juran, J. M. and F. M. Gryna, (1993) Quality planning and analysis. Mcgraw-Hill Book Co. New York.



30. Juran, J.M y Godfrey, A.B (2001). Manual de Calidad. Quinta edición. Volumen I, España: McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A.U.
31. Juran, J.M. (1993). Manual de Control de la Calidad. Cuarta Edición. Editorial MES.
32. Lenio Tecnología. (2004). *Gráfico Pareto*. Disponible en <http://www.leniotec.com/Pareto.htm> .Consultado en mayo del 2014
33. Levin, S. A., M. A. Harwell, J. R. Kelly y K. D. Kimball. (1989). *Ecotoxicology: problems and approaches*. Springer-Verlag, New York.
34. Manuel Repetto, D. C. y. M. (2002). *Toxicología Fundamental*. UEB de producciones gráficas cooperadas ENPSES-MERCIE GROUP.
35. Navarra, V. (1998). *Manual de Gestión de Calidad*. Universidad de Navarra. Cátedra de Calidad, P, 62, 189.
36. NC ISO 17025:2006. Requisitos Generales para la competencia de los Laboratorios de Ensayo y de Calibración [ISO/IEC 17025:2005 + CORRIGENDUM TÉCNICO 1:2006 (TRADUCCIÓN CERTIFICADA), IDT]. O. N. d. N. (NC). Ciudad de La Habana, Cuba.
37. NC ISO 9000:2005. *Sistema de Gestión de la Calidad. Fundamentos y Vocabulario*.
38. Órgano Oficial Regulatorio. 2005. de la Regulación no. 39 /2004. Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental.
39. Pacaralno. (2011). Los Ensayos Biológicos. BuenasTareas.com. Disponible en: <http://www.buenastareas.com/ensayos/Los-Ensayos-Biol%C3%B3gicos/2546624.html>. Consultado en abril del 2014
40. Regulación No. 16-2006 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos". CECMED. Cuba, 2006.
41. Regulación No. 39 /2004. Principios de las buenas prácticas de laboratorio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental. Órgano Oficial Regulatorio. 2005.
42. Resolución No. 102/2012. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Órgano Oficial Regulatorio, CECMED. 2012
43. Sandra. (2011). Tipos De Laboratorios. *ClubEnsayos*. Disponible en: <http://clubensayos.com/Ciencia/Tipos-De-Laboratorios/168.html>. Consultado en marzo del 2014
44. Skelly, J.P. (1995) Session I: bioequivalence: quality control and therapeutic surrogate? In: Midha, K.K. and Blume, H.H. (eds) *Bio-International II: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies*, International conference of F.I.P. "Bio-



International '94", Munich, Germany, 16–17, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.

45. Udaondo, D. M. (1992). Gestión de la Calidad. Editorial Díaz de Santos. España.



Anexos



ANEXOS

Anexo1. Evolución Histórica del Término Calidad. [Fuente: González, 2004]

Etapa	Concepto	Finalidad
Artisanal	Hacer las cosas bien, independientemente del coste o esfuerzo necesario para ello.	Satisfacer al cliente. Satisfacer al artesano, por el trabajo bien hecho. Crear un producto único.
Revolución Industrial	Hacer muchas cosas no importando que sean de calidad (Se identifica Producción con Calidad).	Satisfacer una gran demanda de bienes. Obtener beneficios.
Segunda Guerra Mundial	Asegurar la eficacia del armamento sin importar el costo, con la mayor y más rápida producción (Eficacia + Plazo = Calidad).	Garantizar la disponibilidad de un armamento eficaz en la cantidad y el momento preciso.
Posguerra (Japón)	Hacer las cosas bien a la primera.	Minimizar costes mediante la Calidad. Satisfacer al cliente. Ser competitivo.
Posguerra (Resto del mundo).	Producir, cuanto más mejor.	Satisfacer la gran demanda de bienes causada por la guerra.
Control de Calidad	Técnicas de inspección en producción para evitar la salida de bienes defectuosos	Satisfacer las necesidades técnicas del producto.
Aseguramiento de la Calidad.	Sistemas y Procedimientos de la organización para evitar que se produzcan bienes defectuosos.	Satisfacer al cliente. Prevenir errores. Reducir costes. Ser competitivo.
Calidad Total.	Teoría de la administración empresarial centrada en la permanente satisfacción de las expectativas del cliente.	Satisfacer tanto al cliente externo como interno. Ser altamente competitivo. Mejora Continua.

**Anexo 2. Procedimiento para la selección de expertos**

Con este procedimiento se trata de atenuar la realización de la pregunta: ¿A quiénes considerar expertos, a la hora de conformar un grupo de trabajo? Para lo cual se deben seguir varios pasos:

1. Confeccionar una lista inicial de personas posibles a cumplir los requisitos para ser expertos en la materia a trabajar.
2. Realizar una valoración sobre nivel de experiencia, evaluando de esta forma los niveles de conocimiento que poseen sobre la materia. Para ello se realiza una primera pregunta para una autoevaluación de los niveles de información y argumentación que tienen sobre el tema en cuestión. En esta pregunta se les pide que marquen con una X, en una escala creciente del 1 al 10, el valor que se corresponde con el grado de conocimiento o información que tienen sobre el tema a estudiar.

Expertos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1										
2										

3. A partir de aquí se calcula el coeficiente de Conocimiento o información (K_c), a través de la ecuación 1

$$K_{c_j} = n(0.1) \quad [2.2]$$

Donde: K_{c_j} – Coeficientes de conocimiento o información del experto “j”

n–Intervalo seleccionado por el experto.

Fuente de argumentación o fundamentación	Alto	Medio	Bajo
Análisis teóricos realizados por usted			
Su experiencia obtenida			
Trabajos de autores nacionales			
Trabajos de autores extranjeros			
Su conocimiento del estado del problema en el extranjero			
Su intuición			

4. Se realiza una segunda pregunta que permite valorar un grupo de aspectos que influyen sobre el nivel de argumentación o fundamentación del tema a estudiar (marca con una X).

5. Aquí se determinan los aspectos de mayor influencia. Las casillas marcadas por cada experto en la tabla se llevan a los valores de una tabla 4 (patrón).



Fuente de argumentación o fundamentación	Alto	Medio	Bajo
Análisis teóricos realizados por usted	0,3	0,2	0,1
Su experiencia obtenida	0,5	0,4	0,2
Estudio de investigaciones autores nacionales	0,05	0,05	0,05
Estudio de investigaciones de autores extranjeros	0,05	0,05	0,05
Su conocimiento del estado del problema en el extranjero	0,05	0,05	0,05
Intuición	0,05	0,05	0,05

6. Los aspectos que influyen sobre el nivel de argumentación o fundamentación del tema a estudiar permiten calcular el coeficiente de argumentación (K_a) de cada experto, ecuación 2.3

$$k_{aj} = \sum_{i=1}^6 n_i \quad [2.3]$$

Donde: K_{aj} :- Coeficiente de Argumentación del experto "j"

N_i : Valor correspondiente a la fuente de argumentación "i"(i: 1 hasta 6)

8. Una vez obtenido los valores del Coeficiente de Conocimiento (K_c) y el Coeficiente de Argumentación (K_a) se procede a obtener el valor del Coeficiente de Competencia (K) coeficiente que determina los experto finales que se toman en consideración para trabajar en esta investigación. Este coeficiente (K) se calcula según la ecuación 2.4.

$$K = 0,5 * (K_c + K_a) \quad [2.4]$$

Donde: K :- Coeficiente de Competencia.

8. Posteriormente obtenido los resultados se valoran en la siguiente escala:

Alto	Medio	Bajo
$0,8 < K < 1,0$	$0,5 < K < 0,8$	$K < 0,5$

9. El investigador debe utilizar para su consulta a expertos de competencia alta, nunca se utilizará expertos de competencia baja.

Fuente: Hurtado de Mendoza Fernández, Sandra, 2003.

**Anexo 3. Encuesta. Coeficiente de competencia de expertos**

Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas/ Departamento de Ingeniería Industrial

Estimado compañero(a): Se dirige a usted esta encuesta para evaluarlo como posible experto a ser consultados sobre temas en relación al sistema de control de la calidad de los servicios de ensayos. Para ello, antes de realizarle las consultas pertinentes se hace necesario determinar su coeficiente de competencia en estos temas, a los efectos de reforzar la validez del resultado de las preguntas que se le realizarán. La presente encuesta constituye un método de autoevaluación, por tal motivo se le agradece que responda las siguientes preguntas de la forma más objetiva posible:

Nombre y Apellidos: _____

Grado Científico: _____

Cargo: _____ Años de experiencia: _____

1. Marque con una (X), en la tabla siguiente el valor que corresponde con el grado de conocimiento e información que usted posee sobre los temas objeto de investigación. Considere que la escala que se le presenta es ascendente, donde el valor 10 representa el más alto grado de conocimiento sobre el tema.

Grado de conocimiento acerca de:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Los requisitos a tener en cuenta para la competencia de los laboratorios de ensayos.										
Los elementos que debe contener un sistema de control de la calidad de los ensayos.										

2. Según la tabla que a continuación se ofrece de las fuentes de argumentación sobre los temas que se investigan, realice un autoevaluación y marque con una (X) en el nivel que considere que se encuentra:

Fuente de argumentación o fundamentación	Alto	Medio	Bajo
Análisis teóricos realizados por usted			
Su experiencia obtenida			
Trabajos de autores nacionales			
Trabajos de autores extranjeros			
Su conocimiento del estado del problema en el extranjero			
Su intuición			

Muchas gracias por su colaboración

Fuente: Elaboración Propia

**Anexo 4. Procedimiento para la selección de los expertos que conformarán el grupo de trabajo.**

1. Para el procedimiento propuesto, se hace una lista de los posibles expertos que podrán integrar el grupo de trabajo, la cual se muestran en la tabla 1, la encuesta que se muestra en el Anexo 3 se utilizó para la obtención de la información necesaria en la selección de los expertos finales.

Tabla 1. Relación de los expertos a seleccionar

No	Nombre(s) y Apellidos	Responsabilidad que desempeña
1	MSc. Neida Díaz Machado	Especialista "B" en Gestión e la Calidad
2	Ing. Adalberto Quintana Fernández	Especialista "B" en Gestión e la Calidad
3	MSc. Maria Isabel Diaz Molina	Especialista "B" en Gestión e la Calidad J´ Unidad de Aseguramiento de la Calidad del CBQ
4	MSc. Amalia Calvo Alonso	Profesora Auxiliar J´ Departamento de Control de la calidad del CBQ
5	Dr. C. Mirta E. Cuellar de la cruz	Profesora Titular Directora de la Calidad del CBQ
6	Ing. Robelio Ramos Méndez	Especialista "C" en Gestión e la Calidad
7	Lic. Isabel Maria Carballoso Noa	Especialista "B" en Gestión e la Calidad J´del laboratorio de Control Final
8	Dr. C. Alfredo Meneses Marcel	Profesora Auxiliar J´del departamento Biológico
9	MSc. Heidi Alonso Rodríguez	Especialista "B" en Gestión e la Calidad

Fuente: *Elaboración propia*

Este procedimiento evalúa el coeficiente de competencia de cada experto en función del Coeficiente de Conocimiento o Información y el Coeficiente de Argumentación; para ello se prosiguió como se enumera a continuación.

2. Se le pidió a cada posible experto que realizara una marca en el grado de conocimiento o información que posee sobre el tema objeto de estudio en una escala creciente de 1 a 10, obteniéndose como resultado el que se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Grado de conocimiento o información que poseen los expertos sobre el tema



No	Nombre(s) y Apellidos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	MSc. Neida Díaz Machado							X			X
2	Ing. Adalberto Quintana Fernández						X		X		
3	MSc. Maria Isabel Diaz Molina								X		X
4	MSc. Amalia Calvo Alonso								X	X	
5	Dr. C. Mirta E. Cuellar de la cruz									X	X
6	Ing. Robelio Ramos Méndez						X			X	
7	Lic. Isabel Maria Carballoso Noa								X	X	
8	Dr. C. Alfredo Meneses Marcel							X		X	
9	MSc. Heidy Alonso Rodríguez								X		

Leyenda: X (Respuesta a 1ra pregunta); X (Respuesta a 2da pregunta) y X (Coincidencia en la puntuación de las respuestas de ambas preguntas).

Fuente: *Elaboración Propia*

3. A partir del resultado del apartado anterior se calculó el Coeficiente de Conocimiento o Información (Kc) a través de la ecuación [2.2] del Anexo 2, obteniéndose como resultado:

	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈	E ₉
Kc	0,85	0,7	0,9	0,85	0,95	0,75	0,85	0,8	0,8

4. Se realiza una segunda pregunta que permite valorar un grupo de aspectos que influyen sobre el nivel de argumentación o fundamentación del tema a estudiar (marca con una X).

5. A continuación se determinan los aspectos de mayor influencia a partir de la asignación de valores predeterminados (tabla patrón) en función de la evaluación realizada por cada experto.

6. Con estos valores se calcula el coeficiente de argumentación (Ka) de cada experto utilizando la ecuación [2.3] del Anexo 2, se obtiene como resultado:

	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈	E ₉
Ka	0,9	0,7	1	0,8	0,9	0,6	0,8	0,6	0,9

7. Una vez obtenidos los valores de Kc y del Ka se procede a obtener el valor del Coeficiente de Competencia (K), valor que determina los expertos que se toman en consideración para



trabajar en la investigación. Este coeficiente (K) se calcula según la ecuación [2.4] del Anexo 2, obteniéndose como resultado:

	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈	E ₉
K	0,875	0,7	0,95	0,825	0,925	0,675	0,825	0,7	0,85

8. Este valor es comparado con una escala preestablecida determinando el nivel de competencia alcanzado por los expertos, arrojando como resultado:

	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈	E ₉
Nivel	Alto	Medio	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Medio	Alto

9. Realizado el análisis de los resultados obtenidos se toman como expertos a participar en la investigación los seis expertos que obtuvieron un nivel de competencia “Alto” y uno de los dos que obtuvo mayor nivel de competencia “Media”. Quedando conformado el grupo de trabajo, con las personas que se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Relación de expertos seleccionado

No	Nombre(s) y Apellidos	Responsabilidad que desempeña	Años de experiencia
1	MSc. Neida Díaz Machado	Especialista “B” en Gestión e la Calidad	22
3	MSc. Maria Isabel Diaz Molina	Especialista “B” en Gestión e la Calidad J´ Unidad de Aseguramiento de la Calidad del CBQ	23
4	MSc. Amalia Calvo Alonso	Profesora Auxiliar J´ Departamento de Control de la calidad del CBQ	23
5	Dr. C. Mirta E. Cuellar de la cruz	Profesora Titular Directora de la Calidad del CBQ	18
7	Lic. Isabel María Carbaloso Noa	Especialista “B” en Gestión e la Calidad J´ del laboratorio de Control Final	3
8	Dr. C. Alfredo Meneses Marcel	Profesora Auxiliar J´ del departamento Biológico	22
9	MSc. Heidy Alonso Rodríguez	Especialista “B” en Gestión e la Calidad	20

Fuente: *Elaboración propia*

**Anexo 5. PNO para la elaboración de los protocolos de investigación**CENTRO
DE BIOACTIVOS
QUÍMICOS**INVESTIGACIONES**

Título: Procedimiento Normalizado de Operación. Metodología para la confección de los protocolos de servicios de ensayos que se desarrolla en el CBQ para el Grupo Empresarial LABIOFAM.	PNO: I.G.003
	Hoja No: 084 de 137
	Edición: 1

1 Objetivo

Este procedimiento tiene como objetivo establecer la metodología para la confección de los protocolos de investigación o planes de estudio en correspondencia con la regulación 39/2004 "Buenas prácticas de laboratorio no clínico de seguridad sanitaria y medio ambiental" (BPL).

2 Alcance

Este procedimiento es aplicable a los servicios de ensayos que se desarrolla en el CBQ para el Grupo Empresarial LABIOFAM.

3 Términos y definiciones

A los fines de este documento se aplican los siguientes términos y definiciones.

plan de estudio o protocolo: Documento que define el objetivo y diseño experimental para la conducción del estudio y que incluye las enmiendas.

director de estudio: Persona responsable de la conducción del estudio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental y de asegurar que se cumplan los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.

investigador principal: Persona que en el caso de un estudio multicéntrico, actúa en nombre del director del estudio y tiene responsabilidades definidas en la fase del estudio delegada.

sustancia de ensayo: Producto que es objeto de un estudio.



sustancia de referencia (material de control): Producto que es utilizado para aportar una base de comparación con el material o sustancia de ensayo.

sistema de ensayo: Sistema biológico, físico, químico o la combinación de estos utilizados en el estudio, pueden incluir plantas, semillas, muestras de suelos, etc. e incluso pueden ser ecosistemas complejos.

enmiendas al plan de estudio: Cambios intencionados introducidos al estudio después de la fecha de inicio.

fecha de inicio del estudio: Fecha en el que el director de estudio firma el plan de estudio o protocolo.

fecha de inicio experimental: Fecha en el que se recoge el primer dato específico del estudio.

fecha de terminación experimental: La última fecha en que se recogen resultados del estudio.

fecha de terminación del estudio: Fecha en que el director de estudio firma el informe final.

4 Responsabilidades

El subdirector de investigaciones es el responsable de implantar este PNO y de crear las condiciones necesarias para planificar, organizar, y controlar su cumplimiento; además de aprobar el plan de estudio o protocolo de investigación.

El jefe de departamento del área en la que se realiza el estudio es el responsable de:

- Tramitar las condiciones necesarias para el estudio.
- Planificar, organizar y entrenar al personal para el estudio.
- Controlar el cumplimiento de los procedimientos establecidos en este PNO.
- Aprobar el protocolo de investigación.

El director de estudio es el responsable de:

- Ejecutar este procedimiento para la confección del protocolo.
- Conducir el estudio.
- Asegurar que después de completado el estudio sea archivado el protocolo en la Unidad de Aseguramiento de la Calidad (UAC).
- Comunicar a la UAC las desviaciones de los PNO de trabajo durante la conducción del estudio y evaluar su impacto en el mismo.



- Asegurar que todos los datos primarios (originales) son registrados y documentados.
- Entregar copia del protocolo a la UAC para su aprobación y archivo.
- Mantener una comunicación efectiva con la UAC durante la conducción del estudio.
- Firmar y fechar la confección del protocolo.

El investigador principal debe asegurar que las fases del estudio delegadas a él, son conducidas de acuerdo a los principios de las BPL.

Los técnicos y especialistas involucrados en el estudio son los responsables de ejecutar lo planificado en el protocolo y deben estar informados de los principios de las BPL que son aplicables a su tarea específica dentro del estudio.

El jefe de la UAC es el responsable de:

- Controlar mediante inspecciones y auditorías el cumplimiento de este procedimiento.
- Verificar que el protocolo contiene la información requerida para cumplir con los principios de las BPL.
- Conservar el documento original del protocolo y de los PNO en uso, en la UAC y enviar copia fiel del original al cliente.
- Aprobar el protocolo de investigación o plan de estudio.

El asesor metodológico de investigaciones tiene la responsabilidad de revisar el plan de estudio o protocolo de investigación, enfatizando en el contenido técnico del mismo.

El director de la calidad es el responsable de aprobar el protocolo de investigación o plan de estudio.

5 Procedimiento

5.1 Elementos para la presentación del Protocolo

5.1.1 Forma

- El Protocolo se presentará en formato electrónico e impreso con suficiente nitidez, escrito en forma indeleble y clara.
- No deberá tener tachaduras ni arreglos manuscritos con lápiz o tinta, textos con parches o emplanados con goma, etc.
- Exceptuando la portada u hoja frontal, el resto de las páginas llevarán el siguiente encabezamiento: a la izquierda el título del estudio y a la derecha el código del Protocolo todo subrayado.



- Exceptuando la portada u hoja frontal, el texto se foliará en el pie de página, al centro y en orden consecutivo según el sistema a/n o a de n.
dónde: a= número de la página n= total de páginas
- Cada acápite del contenido del protocolo se deberá escribir con letra en altas y bajas y en negrita.
- Se deberá escribir con letra Times New Roman 12.
- Se deberá redactar en tiempo futuro.

5.1.2 Período de entrega

5.1.2.1 El protocolo deberá ser entregado a la UAC con 20 días de antelación a la fecha de envío al cliente para su revisión, la UAC deberá garantizar su revisión y comunicación de las no conformidades al director de estudio en un período máximo de 10 días.

5.1.2.2 Al recibir los resultados de la revisión por parte del cliente cada director de estudio deberá acudir a la UAC para solucionar las no conformidades detectadas.

5.1.3 Enmiendas y desviaciones del protocolo

5.1.3.1 Las enmiendas al protocolo o plan de estudio deberá justificarse, aprobarse y firmarse por el director de estudio y mantenerse con el protocolo.

5.1.3.2 Las desviaciones del protocolo o plan de estudio, deberán reconocerse, describirse, explicarse en forma oportuna y estar firmadas y fechadas por el director de estudio y mantenerla con los datos primarios.

5.1.3.3 Se deberá identificar claramente qué parte del protocolo ha sido corregido y las razones de la corrección según el modelo del Anexo 1 y se deberá enviar a la UAC antes de realizar dichos cambios para su supervisión.

5.1.4 Distribución del Protocolo

5.1.4.1 El documento original del protocolo deberá ser conservado por la UAC e identificado con el cuño de ORIGINAL.

5.1.4.2 Del protocolo deberán tener copia:

- Patrocinador (copia en formato impreso si procede según convenio entre las partes)
- Monitor por el patrocinador (copia en formato impreso si procede según convenio entre las partes)



- Cliente (copia en formato impreso y/o electrónico, según convenio entre las partes)
- Jefe del Departamento (copia electrónica)
- Director de Estudio (copia en formato impreso)
- Investigador principal (cuando el director de estudio lo considere necesario, copia en formato impreso y/o electrónico)
- Participantes (cuando el director de estudio lo considere necesario, copia electrónica)
- Unidad de Aseguramiento de la Calidad (todas las versiones del protocolo en copia electrónica y la versión final en formato impreso para archivar en el "Expediente de Estudios Terminados").

5.1.4.3 Todas las copias en formato impreso distribuidas deberán ser registradas en el Registro de Protocolos de investigación, I.G.001/1; por el personal designado de la UAC, ver Anexo 2 y las mismas deberán tener el cuño de copia autorizada en cada una de sus páginas como constancia de que el documento es copia fiel del original.

5.2 Estructura del Protocolo de investigación

5.2.1 Portada o presentación

La portada deberá ser confeccionada con la siguiente información.

- **Encabezado:** Logotipo del Centro de Bioactivos Químicos, datos generales, tipo de documento.
- **Título:** Constituye la denominación de la investigación y tiene como fin fundamental la identificación del trabajo. El mismo debe ser breve, preciso, enunciando claramente el fenómeno o interrogante que será objeto de la investigación en magnitud y extensión.
- **Código:** Corresponde al número de identificación asignado por el director de estudio a la investigación en cuestión, el cual estará reflejado en el Registro de Protocolos de investigación, I.G.001/1 (según Anexo 2) y en el Registro de Servicios de ensayos I.G.001/2, ver Anexo 3. Este código deberá estar compuesto por tres conjuntos, en el primero el número asignado para el área de investigación en el PNO D.002 (codificación), en el segundo, el número consecutivo de protocolos de investigación que se hayan confeccionados en el grupo en el marco del año y en el tercero el año corriente escrito con dos caracteres. Los tres conjuntos se separan con un punto **Ej. Protocolo del grupo de Microbiología, número 4 en el año 2002 (7.4.02).**



- **Fecha:** La fecha de confección del protocolo, escrita con dos caracteres (año-mes – día).
- **Director de estudio:** Nombre, apellidos y grado científico o nivel profesional.
- **Investigador principal (si procede):** Nombre apellidos y grado científico o nivel profesional.
- **Instalación de ensayo:** Nombre del área donde se desarrollará el ensayo y nombre del centro.
- **Cliente:** Identificación del mismo.

NOTA: Ver formato utilizado en Anexo 3

5.2.2 Contenido del Protocolo de Investigación

El protocolo de investigación deberá contener la información siguiente:

- **Introducción:** Describir antecedentes, situación actual e importancia del tema objeto de investigación. No más de tres párrafos.
- **Objetivos del estudio:** Se deberán reflejar los objetivos (general y específicos cuando procedan) que se persiguen con el desarrollo de la investigación.
- **Materiales y métodos:** Se deberá describir la metodología de ensayo y su referencia (guías o regulaciones de ICH; OECD; FDA; EPA; etc o bibliografía) y relación de todos los PNO a utilizar con su títulos y códigos.
- **Identificación de la sustancia de ensayo y del vehículo (en caso de que proceda):** Se deberá informar el nombre, lote, procedencia, código de la muestra, código de la declaración de conformidad de la sustancia de ensayo, además describir la misma: color, forma física, pureza, estabilidad y otras especificaciones de calidad que procedan según las características de la sustancia, así como las condiciones de almacenamiento, fecha de vencimiento, vehículo preferido e instrucciones de manipulación especiales. Para el vehículo informar el nombre, procedencia, condiciones de almacenamiento, fecha de vencimiento e instrucciones de manipulación especiales.

NOTA: Para la descripción de la información anterior debe tenerse en cuenta los aspectos que procedan según el tipo de material o sustancia.



- **Preparación de la sustancia de ensayo:** Se deberá declarar como se disolverá o suspenderá, en que volúmenes, recipientes, temperaturas, en qué momento, si será con agitación etc., condiciones de envase y almacenamiento.
- **Identificación y caracterización de la sustancia de referencia** (si procede): Nombre de la sustancia de referencia y sus características, (código, especificaciones de calidad).
- **Personal:** Se deberá describir la categoría científica o nivel profesional, nombre y apellidos, filiación (si procede), función o cargo, dirección personal, teléfonos, e- mail del director del estudio, investigador principal, (si procede) y otros participantes.
- **Datos sobre la instalación de ensayo:** Nombre de la organización, lugar específico, dirección, teléfonos, e- mail y la descripción de las características de las instalaciones donde se realizará el ensayo.
- **Datos sobre el cliente:** Nombre, dirección, teléfono, e-mail.
- **Fundamentación del biomodelo a emplear:** Se deberá fundamentar el por qué del uso del biomodelo a emplear.
- **Sistema de ensayo:** Se deberá informar la fuente, línea, especie (nombre común y científico) sexo, edad o peso, estadio de desarrollo según proceda. Si el sistema de ensayo incluye equipos o instrumentos para hacer mediciones físico-químicas, se deben citar estos equipos e instrumentos y el lugar donde están ubicados.

NOTA: Para la descripción de la información anterior debe tenerse en cuenta los aspectos que procedan según el tipo de sistema.

- **Condiciones de mantenimiento y alimentación:** Se deberá describir las condiciones de mantenimiento y alimentación del biomodelo. Características ambientales de mantenimiento durante cuarentena y ensayo: temperatura, humedad, luz fotoperiodo, intensidad luminosa, densidad poblacional, distribución por sexo, características de los alimentos, fuente, frecuencia de alimentación. Para ensayos en medio acuosos se deben aportar características de calidad del agua (ej: pH, temperatura, conductividad, concentración de nitrito, nitratos, amonio, cloruros, dureza)



- **Limpieza y desinfección:** Se deberá hacer referencia a los PNO de limpieza y desinfección (nombre y código) y hacer una breve descripción de cómo se realizará esta.
- **Distribución y formación de grupos experimentales:** Se deberá describir el sistema de identificación del sistema de ensayo: marcaje de organismos, sistema de asignación de organismos por grupos experimentales (ej: aleatorización), etiquetado de sitios de confinamiento, codificación de láminas, declarar como se garantiza la evaluación a ciegas del ensayo.
- **Vía de administración, dosis, frecuencia y duración:** Se deberá describir detalladamente la vía de administración, dosis o concentraciones, frecuencia o duración de tratamiento o exposición.
- **Observaciones clínicas:** Se deberá describir detalladamente los parámetros clínicos de respuesta y/o evolución durante el ensayo, tiempo de las observaciones, criterios o medios de evaluación.
- **Peso corporal:** Se deberá reflejar el peso corporal describiendo en que momento y con qué medios se medirá la variación del peso corporal.
- **Consideraciones éticas:** Se deberá declarar los aspectos éticos a considerar durante la experimentación, (ej.: conformidad con principios de reducción, refinamiento y reemplazo, medios para aliviar dolor, sacrificio y eutanasia), en el trato de los animales durante la investigación.
- **Estudio anatomopatológico:** Se deberá describir la preparación de muestras, técnicas y tinciones a aplicar en el ensayo, medios de observación, criterios diagnósticos o referir PNO.
- **Análisis estadísticos:** Se deberá exponer claramente el diseño experimental incluyendo el conjunto de variables a registrar en el proceso de la investigación, acorde con los objetivos propuestos a alcanzar así como los métodos de cálculo y estadísticos.
- **Registros y archivo:** Se deberá describir la forma en que se recogerán los datos primarios y se anexan al protocolo muestras de cada uno de los modelos que se



emplearán. Los modelos propuestos deben estar en concordancia con el procedimiento reportado y brindar comodidad para el trabajo, de manera que sean los que realmente se usen en la recogida de datos primarios. Se deberá declarar el lugar donde se archivarán el protocolo de investigación con sus enmiendas realizadas, los datos primarios, los registros u otras evidencias del estudio, así como el tiempo de conservación de estos documentos.

- **Lugares donde se conservarán las muestras y especímenes:** Se deberá describir el lugar y condiciones de conservación de las muestras de ensayos y especímenes generados del ensayo (cualquier material obtenido del sistema de ensayo para examen).
- **Cronograma de ensayo:** Deberá comprender la fecha de inicio experimental que se propone y de las etapas (detalladas) del estudio; fecha de terminación experimental que se propone y la fecha de terminación del estudio que se propone. Ver definiciones en el acápite 3.
- **Bibliografía:** Se deberá relacionar el listado de la bibliografía consultada sobre textos, publicaciones, investigaciones, patentes, etc., relacionadas con el objeto de la investigación y que ha contribuido a la fundamentación de los elementos contenidos en el diseño.

5.2.3 Hoja terminal

La hoja terminal se deberá encabezar con la siguiente expresión: **Este protocolo ha sido confeccionado, revisado y aprobado por** y a continuación el nombre de la persona que lo confeccionó (Director del estudio), así como los nombres de las personas que lo revisan y aprueban (Especialista en Gestión de la Calidad, Asesor metodológico de Investigaciones, Jefe del Departamento, Jefe de Aseguramiento de la Calidad, Director de Calidad y Director de Investigaciones).

	Nombre/Cargo	Firma	Fecha
Confeccionado por:	(Director del estudio)		
Revisado por:	(Especialista en Gestión de la Calidad)		
Revisado por:	(Asesor metodológico)		
Aprobado por:	(Jefe de departamento)		
Aprobado por:	(Jefe de UAC)		
Aprobado por:	(Director de Calidad)		
Aprobado por:	(Director de Investigaciones)		



5.2.4 Anexos

Deberán aparecer en anexos tablas y otros datos que se considere no deben estar en el cuerpo del protocolo o plan de estudio. Se deberá designar mediante un encabezamiento que comprende la palabra Anexo, seguida por una letra mayúscula o un número que designe su orden (comenzando por la letra A o el número 1 respectivamente).

6 Controles

El procedimiento se deberá controlar mediante las supervisiones de los jefes inmediatos superiores a los directores del estudio, mediante supervisiones por la alta dirección y mandos intermedios, así como mediante las inspecciones y auditorías que realice la UAC al servicio de ensayos.

7 Observaciones

La aprobación del protocolo de investigación por parte de la UAC para el comienzo satisfactorio del estudio será evidenciada a través del cuño APROBADO y la firma del Jefe de Aseguramiento de la Calidad que se colocará en el extremo inferior derecho de la hoja inicial del protocolo de dicha investigación.

8 Requisitos de documentación

Se deberá llenar el Registro de Protocolos de investigación, I.G.001/1.

9 Bibliografía

- Regulación No. 39/2004. Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental

Elaborado por: MSc. Heidy L. Alonso Rodríguez	Revisado por: Dr. Alfredo Meneses Marcel	Aprobado por: Dr.C Mirta Elena Cuellar de la Cruz			
Firma:	Fecha: 14-01-23	Firma:	Fecha:	Firma:	Fecha:



Anexo 1



CENTRO
DE BIOACTIVOS
QUÍMICOS

ENMIENDA AL PROTOCOLO

Título del protocolo:

Código:

Enmienda número:

Cambio o corrección que se solicita:

Razones para el cambio corrección:

Aprobado por: (Director del estudio)

Firma:

Fecha:

Supervisado por: (UAC)

Firma:

Fecha:



Anexo 2

CBQ INVESTIGACIONES	REGISTRO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACION		Código: I.G.001/1
			Área:
			Página:
No.	Título del protocolo:	Código:	
Elaborado por:		Fecha de Elaboración:	Fecha de aprobación:
Destino/receptor (Nombres y apellidos de los que reciben la copia del protocolo)		Firma	Fecha de distribución
Observaciones:			

Supervisado por:

Fecha:

Firma:



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Anexo 3

Portada o presentación



CENTRO
DE BIOACTIVOS
QUÍMICOS

Universidad Central de las Villas

Carretera de Camajuaní Km 5½

PLAN DE ESTUDIO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Título:

Código:	Fecha:
----------------	---------------

Director del Estudio

Instalación de ensayo

Laboratorio de

Centro de Bioactivos Químicos

Cliente

Grupo Empresarial LABIOFAM



Anexo 6. "Estudio de Toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y elongación"

Universidad Central de las Villas

Carretera de Camajuaní Km. 5½



CENTRO
DE BIOACTIVOS
QUÍMICOS

PLAN DE ESTUDIO O PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Título

Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Código: 9.10.13	Fecha: 13-10-30
------------------------	------------------------

Director del Estudio

MSc. Edisleidy Águila Jiménez

Instalación de ensayo

Laboratorio de ecotoxicología. Centro de Bioactivos Químicos

Cliente

Grupo Empresarial LABIOFAM



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Introducción

El sector agrícola, es de los escenarios donde destaca la actividad humana, sobresaliendo entre las prácticas culturales la aplicación de agentes fitosanitarios. A pesar del saldo positivo que representaron los plaguicidas en términos productivos, esta actividad también trajo aparejada efectos negativos en organismos y ecosistemas. La concientización del impacto ambiental ha favorecido la transición hacia el uso de Agentes Microbianos para el Control de Plagas (AMCP) y enfermedades.

Bacillus thuringiensis Berliner 1915, es la bacteria entomopatógena más conocida, estudiada y utilizada como agente de control microbiano contra insectos y organismos plagas que afectan a la agricultura, la actividad forestal o que transmiten patógenos al hombre y los animales ¹. Su acción insecticida y de supresión de patógenos se debe a: 1) a la acción de δ -endotoxinas proteicas y 2) a la producción de metabolitos, entre los que se destacan: bacteriocinas, antibióticos y enzimas extracelulares (como proteasas y quitinasas)², respectivamente. En el mundo existen alrededor de 60.000 aislados de *B. thuringiensis*, y más del 90% del mercado de bioinsecticidas incluye productos a base de esta bacteria³.

Es nuestra agricultura se introdujo su uso desde la década del 60 para combatir plagas en varios cultivos de importancia agrícola como viandas, granos y hortalizas y, en la prevención de patologías vegetales causadas por hongos y nemátodos ⁴.

Así por ejemplo, el Thurisave-25 es un bioplaguicida producido y comercializado por la Empresa LABIOFAM que contiene como agente biológico activo esporas y proteínas cristalinas de la cepa LBT-25 de *Bacillus thuringiensis var. israelensis* (*Bti*). A pesar del reconocimiento a la seguridad en el uso

de los agentes en base al *B. thuringiensis*, la evaluación toxicológica de éstos es un requisito de carácter obligatorio⁵.

Dentro de las guías para la evaluación de la seguridad AMCP se incluyen ensayos ecotoxicológicos sobre organismos no dianas. Los ensayos con plantas están incluidos en el Nivel 1 y, que tienen el propósito de valorar la fitotoxicidad de estos productos. El bioensayo de toxicidad aguda con semillas de plantas terrestres de interés comercial que evalúa los efectos en el proceso de germinación o de desarrollo de plántulas en fases tempranas puede brindar importante información acerca de la seguridad del uso de este biopreparado⁶⁻¹¹.

De lo anterior y dada la necesidad de su registro se propone este estudio.



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Objetivos

Objetivo General

- **Determinar la toxicidad aguda del Thurisave-25 en semillas de lechuga *Lactuca sativa* L.**

Objetivos específicos

- **Determinar la concentración inhibitoria del cincuenta por ciento (CI₅₀) del bioplaguicida sobre germinación y elongación radicular en semillas de lechuga**
- **Evaluar otros efectos tóxicos que pueda provocar la aplicación del producto sobre la elongación de la raíz de plantas de lechuga.**

Materiales y Métodos

Materiales

- **Termómetro -1**
- **Balanza analítica – 1**
- **Phmetro-1**
- **Beaker de vidrio 250 ml. -1**
- **Probeta graduada 200 ml.-1**
- **Volumétricos 50 y 100 ml. - 6**
- **Pipetas 1, 5,10 ml**
- **Guantes de goma – 2 pares**
- **Tijeras – 2**
- **Regla graduada –2**
- **Placas petri –60**
- **Semillas – 100 c/u**
- **Batas –2**
- **Alcohol 3 L**

Métodos

Se evaluará el efecto fitotóxico sobre semillas de *Lactuca sativa* L. luego de una exposición aguda a varias concentraciones de la sustancia de ensayo en condiciones controladas. Se contabilizarán las semillas germinadas y la elongación radicular considerando germinación cuando la raíz principal alcanza 5 mm tomando la distancia desde el hipocotilo hasta el extremo distal de la raíz. Se estimarán las medias, las



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

curvas concentración-efecto y se calculará la CI_{50} para la germinación y la CI_{50} para la inhibición de la elongación de la raíces.

El ensayo se conducirá acorde a procedimientos establecidos para este tipo de estudio en el laboratorio de ecotoxicología del Centro de Bioactivos Químicos sobre la base de metodologías de la EPA: Ecological Effects Test Guidelines OPPTS 850.4200, Seed Germination/Root Elongation Toxicity Test, 1996, Ecological Effects Test Guidelines OPPTS 850.4100 Terrestrial Plant Toxicity, Tier I (Seedling Emergence), 1996 y Ecological Effects Test Guidelines OPPTS 850.4150 Terrestrial Plant Toxicity, Tier I (Vegetative Vigor), 1996 y Microbial Pesticide Test Guidelines OOPTS 885.4300 Non target plant Studies Tier I⁵⁻¹¹.

Relación de procedimientos utilizados

I.GB.003 Control de variables ambientales
I.GB.003/1 Registro del Control de variables ambientales
I.GB.004 Lavado de manos
I.GB.005 Limpieza y fregado del material
I.GB.E04 Recepción de sistemas de ensayos
I.GB.E04 Registro de recepción de sistemas de ensayos
I.GB.T11 Ensayo de validación de la germinación de semillas
I.GB.T11/1 Registro de validación de la germinación de semillas
I.9.010 Limpieza y desinfección del local
I.9.T14 Preparación y aplicación de la sustancia de ensayo
I.9.T15 Estudio de toxicidad aguda en semillas
I.9.T26 Conteo en cámara de Neubauer
I.9.T27 Titulación de muestra
I.9.T28 Preparación de diluciones seriadas del microorganismo
I.9.012 Limpieza y esterilización de materiales para usos microbiológicos
I.9.019 Manejo de desecho en estudios de ecotoxicología



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Identificación de la sustancia de ensayo

La sustancia de ensayo será el bioplaguicida Thurisave-25.

El biopreparado consiste en una suspensión concentrada de esporas y cristales de la cepa LBT-25 de *Bacillus thuringiensis var israelensis* en agua destilada.

La cepa LBT-25 de *Bacillus thuringiensis* fue aislada de *Pacneus litus* (Coleoptera Curculionidae), Provincia Habana y pertenece a la colección del Instituto de Sanidad Vegetal, Cuba.

La muestra se acompaña de certificado de calidad que caracteriza sus ingredientes, concentración, densidad, pH, pureza, etc.

Concentración (esporas/ml): $>1.2 \times 10^9$

Pureza: menos de 10^3 UFC/ml de contaminantes no patógenos

Procedencia de la sustancia de ensayo: Sucursal Sancti Spiritus LABIOFAM S.A

Lote de producción: 13060216

Fecha de producción: 2013/08/29

Fecha de vencimiento 2013/12

Presentación: Frasco plástico de 4 L, con tapa del mismo material.

Código interno: IECBQ032013

Código de la muestra: CM-04-13

Código de la Declaración de Conformidad: corrida 171

Almacenaje: En refrigeración de 2-8 °C, y protegido de la luz solar.

Vehículo: Se usará agua destilada a pH 7 para suspender el biopreparado.

Preparación de la sustancia de ensayo

Antes de la preparación de las muestras para el ensayo se procederá a la comprobación de la concentración de esporas en la suspensión por medio de conteo en hematocitómetro según el siguiente procedimiento:

- **Se tomará 1 mL del producto y se suspenderá en 250 ml de agua destilada estéril con ayuda del tensoactivo Tween 80 al 0.05 %. Se mantendrá en agitación magnética vigorosa por 5 min para desprender las esporas y homogenizar la suspensión.**
- **Se tomará una alícuota para conteo en cámara de Neubauer, según PNOI.9.T26 "Conteo en Cámara de Neubauer"; considerándose válido el conteo si el número de esporas está entre 30 y 300 por**



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

cámara (de no ser así se diluye o concentra según sea el caso). El título se obtiene de la multiplicación del conteo por 10000 y el factor de dilución utilizando PNO I.9.T27 Titulación de muestra

Para ajustar la concentración de esporas sobre la base de ese título se harán diluciones seriadas con agua destilada para alcanzar las concentraciones de ensayo según PNO I.9.T.28 Preparación de diluciones seriadas del microorganismo

Personal

Director del Estudio

Nombre y apellidos: Lic. Edisleidy Águila Jiménez

Grado científico: MSc. Toxicología Experimental

Dirección: Calle 2da., No. 107, entre B y C. Virginia. Santa Clara. Villa Clara.

Teléfonos: 208162

E-mail: eaguila@uclv.edu.cu

Otros participantes

Nombre y apellidos: Dr.MV Osmany Marrero Chang

Grado científico: MSc. Toxicología Experimental

Dirección: Carretera a Camajuaní, Km. 3 ½, No. 284. El Gigante. Santa Clara. Villa Clara.

Teléfonos: 281357

E-mail: omarrero@uclv.edu.cu

Nombre y apellidos: Lic. Mirieisy Seijo Walls

Grado científico: -

Dirección: Calle 5ta., No.3. Reparto Universitario. Santa Clara. Villa Clara.

Teléfonos: 281333

E-mail: mirieisys@uclv.edu.cu



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Nombre y apellidos: Dr.MV.Guillermo Alonso Toledo

Grado científico: -

Dirección: Calle Nazareno # 370 e/ Virtudes y San Pedro. Santa Clara. Villa Clara.

Teléfonos: 0152231253

E-mail: guillermot@uclv.edu.cu

Nombre y apellidos: Dr.MV.Alfredo Meneses Marcel

Grado científico: Dr.C. Parasitología

Dirección: 6ta # 6 e/ Sandino y Carretera Central R/ Sandino. Santa Clara. Villa Clara.

Teléfonos: 223544

E-mail: ameneses@uclv.edu.cu

Nombre y apellidos: Dr.MV. Sergio Sifontes Rodríguez

Grado científico: MSc. Toxicología Experimental

Dirección: 6ta # 80 e/ B y C R/ Vigía. Santa Clara. Villa Clara.

Teléfonos: 221219

E-mail: sifontes@uclv.edu.cu

Nombre y apellidos: Ing. René Cupull Santana

Grado científico: -

Dirección: Carretera a Camajuaní Km 5, Reparto Las Antillas. Santa Clara. Villa Clara.

Teléfonos: 281232 E-mail: renecs@uclv.edu.cu

Nombre y apellidos: Lic. Milagros García Bernal



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Grado científico: MSC en Microbiología

Dirección: Eladio Rodríguez # 14 e/ Hospital y Alejandro Omns. Santa Clara. Villa Clara.

Teléfono: 298046

E-mail: mrgarcia@uclv.edu.cu

Datos sobre la instalación de ensayo

El estudio se realizará en el Laboratorio de Ecotoxicología. Departamento Biológico. Centro de Bioactivos Químicos.

Dirección: Universidad Central de las Villas. Carretera a Camajuaní Km 5 1/2. Santa Clara. Villa Clara.

Teléfonos: 281473, 281192, 281117

E-mail: zenaidar@uclv.edu.cu

Características de la instalación donde se realizará el ensayo

El local de experimentación cuenta con estantes donde se colocarán las placas, cubiertas con nylon de polietileno negro para mantener total oscuridad durante el tiempo de estudio. Las paredes son de cristal y está climatizado (con temperatura 25 ± 1 °C), y con sistema de luz artificial que asegurará una iluminación suficiente para la realización de las mediciones durante el ensayo según procedimiento I.GB.003.

Datos sobre el cliente

Grupo empresarial LABIOFAM

Dirección: Ave. Independencia, Km 16 1/2, Boyeros, Habana, Cuba

Teléfono: +537 683 0326 / 683 0391

Fax: +537 683 0326. labiofam@ceniai.inf.cu

www.labiofam.cu

Fundamentación del biomodelo a emplear

El empleo de las semillas como biomodelo en la evaluación de seguridad de productos de origen natural o sintético para uso en la agricultura está respaldado por varias ventajas desde el punto de vista experimental. Son organismos de fácil manipulación y almacenaje, son modelos con bajo costo de mantenimiento, poseen



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

mecanismos enzimáticos similares a los sistemas de animales y presentan una buena correlación con otros sistemas de ensayos.

Las semillas de lechuga son de las más utilizadas para la realización de este ensayo de germinación pues tienen gran sensibilidad para evaluar efectos tóxicos en estadios tempranos de desarrollo vegetal y es de las especies de plantas terrestres no diana comerciales recomendadas en varias guías regulatorias, incluyendo las de la EPA.

Sistema de ensayo

Se usará como biomodelo semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga) proveniente de la Empresa Provincial de Semillas Varias de Villa Clara, certificadas por el Laboratorio de Sanidad Vegetal de Villa Clara con viabilidad probada mayor del 95% y libre de plaguicidas. Las semillas se agruparán por tamaño y morfología y se escogerá el grupo más uniforme para su inclusión en el ensayo definitivo.

El bioensayo con semillas de lechuga es un ensayo estático de toxicidad aguda (120 horas de exposición) en el que se evalúan los efectos fitotóxicos de la sustancia de ensayo en el proceso de germinación de las semillas y en el desarrollo de las plántulas durante los primeros días del crecimiento. Como puntos finales para la evaluación de los efectos fitotóxicos, se determina la inhibición en la germinación y la inhibición en la prolongación de la radícula.

Condiciones de mantenimiento

A las semillas a utilizar se les realizará la validación de la germinación según PNO I.GB.T11 "Ensayo de validación de la germinación de semillas", previo a su inclusión en el ensayo. Las semillas aceptadas se guardarán en frascos tapados en refrigeración (15 ± 2 °C) hasta el ensayo.

Limpieza y desinfección

La limpieza y desinfección de los locales se efectuará según procedimiento; se mantendrán las superficies de trabajo limpias y desinfectadas con etanol al 70% durante todo el tiempo del estudio.

PNO I.9.010 " Limpieza y desinfección del local ". La limpieza del material se efectuará según PNO I.GB.005 "Limpieza y fregado del material". Antes de comenzar el ensayo y después de concluido el experimento y durante el mismo se tomarán todas las medidas de seguridad personal, como son el lavado frecuente de manos según procedimiento I.GB.004 "Lavado de manos".



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Los desechos sólidos generados durante el ensayo se recogerán en bolsas de polietileno colocadas en contenedores adecuados y se mantendrán en un lugar seco hasta la fecha de traslado para incinerar según PNO I.9.019. "Manejo de desecho en estudios de ecotoxicología".

Los materiales a utilizar serán esterilizados previamente al estudio según PNO I.9.012 "Limpieza y esterilización de materiales para usos microbiológicos".

Distribución y formación de grupos experimentales

Se conformarán 6 grupos experimentales: 5 se corresponden con concentraciones del Thurisave-25 (10^{10} , 10^9 , 10^8 , 10^7 y 10^6 esporas/mL) y un grupo control negativo de agua destilada. Cada concentración se replicará tres veces. Se asignarán aleatoriamente 20 semillas por placa 11 cm de diámetro, 60 por concentración según PNO I.9.T15

Las placas se identificarán en la tapa mediante un código, para hacer evaluación a ciegas, utilizando marcador permanente.

Vía de administración, dosis, frecuencia y duración

Las semillas se ubicarán de forma equidistante en la placa sobre un soporte inerte, papel de filtro, al que se le añadirán 4 ml de la suspensión de ensayo.

Las semillas permanecerán en contacto directo con la sustancia de ensayo durante cinco días, en total oscuridad, en un local con temperatura controlada de 25 ± 1 °C.

Al culminar el período se observará las semillas germinadas y se determinará el largo de las raíces de estas.

Observaciones clínicas

No procede.

Peso corporal

No procede.

Consideraciones éticas

No procede.



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Estudio anatomopatológico

No procede

Análisis estadístico

Se recogerán los datos de las variables informativa, temperatura, y de las de control (germinación y tamaño de la raíz).

Se calculará el porcentaje de germinación por cada una de las concentraciones determinadas mediante la ecuación: %germinación = Semillas Germinadas/ Semillas Totales x 100.

Con los datos de las diferentes concentraciones ensayadas se confeccionará la curva dosis-respuesta. Se determinará la CI_{50} , de la germinación (como un efecto letal) y, de la elongación de la raíz (como criterio de efecto subletal)¹², por ajuste no lineal a una curva sigmoide utilizando el paquete estadístico "Statistica 10".

Registro y archivo

Los datos primarios serán recogidos empleando los modelos correspondientes; Registro de variables climáticas I.GB.003/1, Registro de validación de la germinación I.GB.T11/1 y Registro de datos primarios del estudio de toxicidad aguda en semillas I.9.T15/1. Ver Anexos 1, 2 y 3 respectivamente.

El protocolo, enmiendas al protocolo, datos primarios e informe final, se mantendrán archivados en la Unidad de Aseguramiento de la Calidad (UAC) del CBQ durante 10 años en buen estado (o por un tiempo mayor a solicitud de la dirección del CBQ), a partir de la fecha de aprobación del informe final.

Lugares donde se conservarán las muestras y especímenes:

No procede.

Cronograma de ensayo

Fecha de inicio experimental que se propone: 2013/11/20

Fecha de terminación experimental que se propone: 2013/11/25

Fecha de terminación del estudio que se propone: 2013/12 /14

Bibliografía



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

1. López Pérez José Trinidad. Heredabilidad de la resistencia al complejo espora-cristal de *Bacillus thuringiensis* (hd-1 *kurstaki*) en una población de *Plutella xylostella* de Guanajuato. Tesis de Maestro en ciencias. Zapopan, Jalisco. Mayo de 2002
2. Barboza-Corona J, Reyes-Ríos D, Salcedo-Hernández R, Bideshi D. 2008. Molecular and Biochemical Characterization of an Endochitinase (ChiA-HD73) from *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* HD-73. *Mol Biotechnol* 39:29-37.
3. Glare, T.R. and M. O'Callaghan. 2000. *Bacillus thuringiensis: Biology, Ecology and Safety*. John Wilery & Sons, LTD. New York. 350pp.
4. Bertha Carreras S. Aplicaciones de la bacteria entomopatógena *Bacillus thuringiensis* en el control de Fitopatógenos *Revista Corpoica - Ciencia y Tecnología Agropecuaria* (2011) 12(2), 129 -133
5. Mancebo A, González Navarro B, Riera L, Lugo S, González Torres Y, Arteaga ME y Fuentes D. Evaluación de la toxicidad/patogenicidad de una formulación de *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* (Bactivec). *Rev. Toxicol.* (2003) 20: 204-209
6. Roh; Choi; Li; Jin; Je, JY; MS; BR; YH (2007). «*Bacillus thuringiensis* as a specific, safe, and effective tool for insect pest control». *Journal of microbiology and biotechnology.* 4 17: pp. 547–559. PMID 18051264
7. EPA, Ecological effects test Guidelines. Early Seedling growth toxicity test
8. EPA, Ecological effects test Guidelines. Terrestrial Plant toxicity tier I (Seedling Emergence)
9. EPA, Ecological Effects Test Guidelines. Seed Germination/Root Elongation Toxicity Test
10. EPA, Microbial Pesticide Test Guidelines OOPTS 885.4300 Non target plant Studies Tier I.
11. Regulación No. 39/2004. Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria y Medioambiental.
12. Ecuación de Emax sigmoidea (HOLFORD, N. H. & SHEINER, L. B. 1981. Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet*, 6, 429-53.)



Estudio de toxicidad aguda del Thurisave-25 sobre la germinación y la elongación de la raíz en semillas de *Lactuca sativa* L. (lechuga)

Este protocolo ha sido confeccionado, revisado y aprobado por:

	Nombre/Cargo	Firma	Fecha
Confeccionado por:	MSc. Edisleidy Águila Jiménez /Directora del estudio		
Revisado por:	Dra. Gisselle Pérez Machado/ Asesora metodológica		
Revisado por:	MSc. Heidy Alonso Rodríguez/ Especialista en gestión de la Calidad.		
Aprobado por:	Dr. Alfredo Meneses Marcel/ Jefe de departamento biológico		
Aprobado por:	MSc. María I. Díaz Molina/ Jefa de UAC		
Aprobado por:	Dra. Mirtha E. Cuellar de la Cruz / Directora de la Calidad		
Aprobado por:	Dra. Marlene Brito Martínez/ Directora de Investigaciones.		



Anexo 3

CBQ INVESTIGACIONES	Registro datos primarios de estudio de toxicidad aguda en semillas	Código: I.9.T15/1
		Área: Ecotoxicología
		Página: 1/1

Estudio:	Suministrador:
No. Proyecto/protocolo:	Especie:
Fecha:	Muestra:

Concentración	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Concentración	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20

Supervisado: _____ fecha: _____ Firma: _____



Anexo 7. Verificación del funcionamiento de la hoja de verificación diseñada, mediante la inspección al protocolo del ensayo:

"Estudio de Toxicidad aguda del Thurisave-al 25 sobre la germinación y elongación"

 CENTRO DE BIOACTIVOS QUÍMICOS CALIDAD	Hoja de verificación para la inspección al protocolo de investigación en los ensayos biológicos	Código: -
		Área: Unidad de Aseguramiento de la Calidad
		Página: 1/12

Ensayo: "Estudio de Toxicidad aguda del thurisave-25 sobre la germinación y elongación"		Código: 9.10.13
Fecha inicio: 2014/03/26	Fecha terminación: 2014/03/27	
Inspector: MSc. Heidy L. Alonso Rodríguez		Firma:

III. Elementos requeridos para la presentación del protocolo			NIVEL DE IMPORTANCIA DE UN 5%		
	Aspectos		Cumple		Observaciones
			Si	No	
F O R M A	7. Impresión con nitidez, escritura indeleble y clara		X		
	8. Encabezamiento (Exceptuando portada)	2.1 Título del estudio a la izquierda	X		
		2.2 Código del protocolo subrayado a la derecha	X		
	9. Folio (exceptuando portada)	3.1 Al centro del pie de página	X		
		3.2 Orden consecutivo según el sistema a/n o a de n	X		
	10. Los acápites del contenido escritos con letras altas y bajas, en negrita		X		
	11. La letra Times New Roman 12 a 1,5 espacio		X		
	12. Redacción en tiempo futuro		X		
Total de aspectos			8	No cumplen	0
				% del Total	0



IV. Estructura del protocolo de investigación		NIVEL DE IMPORTANCIA DE UN 10 %				
Aspectos	Cumple		Observaciones			
	Si	No				
P O R T A D A	9. Encabezado	1.1 Logotipo del CBQ a la izquierda		X		
		1.2 Datos generales del CBQ a la derecha		X		
		1.3 Definición del tipo de documento		X		
	10. Título	2.1 Constituye la denominación de la investigación		X		
		2.2 Breve, preciso y enunciado claramente		X		
	11. Código	11.1 Número correspondiente del área de investigación		X		
		3. Unidad de Desarrollo Analítico preclínicos				
		7. Microbiología				
		8. Parasitología				
	9. Toxicología X					
	10. Unidad de desarrollo de estudios preclínicos					
	11. Histopatología					
12. Unidad de Modelación y experimentación Biofarmacéutica						
3.2 Número consecutivo de protocolo de investigación del grupo en el marco de un año		X				
3.3 Año corriente escrito con dos caracteres		X				
3.4 Separados por un punto		X				
12. Fecha	4.1 Fecha de confección	Escrita con 2 caracteres el día y el mes, y con 4 caracteres el año.			X	Primero día (con 2 caracteres) luego mes (con dos caracteres) año (con 4 caracteres)
13. Director de estudio	5.1 Nombre y Apellidos		X			
	5.2 Grado Científico		X			
14. Investigador	5.1 Procede	si		no	X	



	Principal	En caso de sí	5.1.1 Nombre y Apellidos			
			5.1.2 Grado Científico			
15.	Instalación de ensayo	7.1 Nombre del área donde se desarrolla el ensayo		X		
		7.2 Nombre del Centro		X		
16.	Se identifica el cliente			X		

Total de aspectos	15	No cumplen	1	% del Total	0,6
--------------------------	-----------	-------------------	----------	--------------------	------------

III. Estructura del protocolo de investigación				NIVEL DE IMPORTANCIA DE UN 50 %			
	Aspectos			Cumple		Observaciones	
				Si	No		
C O N T E N I D O	13.Introducción	1.1 Describe antecedentes, situación actual, importancia del objeto de investigación		X			
		1.2 No más de tres párrafos		X			
	14.Objetivos del estudio	2.1 Objetivo general		X			
		2.2 Objetivo específicos (si proceden)		X			
	15.Materiales y métodos	15.1 Definición del Total de materiales		X			
		3.2 Descripción del método		X			
		3.3 Referencias		X			
		3.4 Relación de procedimientos con títulos y códigos			X	Verificar que el titulo y código se corresponden con el del procedimiento	
	16. Identificación de la sustancia de ensayo y del vehículo	4.1 Procede si X no			X		
		4.2 En caso de	4.2.1 Nombre de la sustancia		X		
4.2.2 Lote				X	Identificar el lote de la		



		que proceda la sustancia de ensayo								sustancia de ensayo	
		4.2.3 Procedencia						X			
		4.2.4 Código Interno de la muestra						X			
		4.2.5 Código de la declaración de conformidad						X			
		4.2.6 Descripción de la declaración	Color					X			
			Forma Física						X		
			Pureza						X		
			Estabilidad						X		
			Condiciones de almacenamiento						X		
			Fecha de vencimiento						X		
			Vehículo preferido						X		
			Instrucciones de manipulación especiales						X		
		4.3Procede		si		no	X				
		4.3 En caso de que proceda para el vehículo	4.3.1 Nombre del vehículo					-	-		
			4.3.2 Procedencia					-	-		
			4.3.3 Condiciones de almacenamiento					-	-		
			4.3.4 Fecha de vencimiento					-	-		
			4.3.5 Instrucciones de manipulación especial					-	-		
	17. Preparación de la sustancia de ensayo	5.1 Declaración de la disolución o suspensión						X			
		5.2 Volúmenes						X			
		5.3 Recipientes						X			
		5.4 Temperaturas						X			



		5.5 Etapa		X			
		5.6 Agitación (si procede)		X			
		5.7 Condiciones de envase		X			
		5.8 Almacenamiento		X			
18. Identificación y caracterización de la sustancia de referencia.	6.1 Procede		si		no	X	
	En caso de sí	6.1.1 Nombre de la sustancia de referencia		-	-		
		6.1.2 Características de la sustancia,	Código		-	-	
			Especificaciones de calidad		-	-	
19. Personal ensayo	7.1 Director del estudio	D E S C R I P C I O N	7.1.1 Nombre y apellidos	X			
			7.1.2 Categoría Científica	X			
	7.2 Investigados Principal (si procede)		7.1.3 Filiación (si procede)	X			
			7.1.4 Función o cargo	X			
			7.1.5 Dirección Personal	X			
	7.3 Otros participantes		7.1.6 Teléfonos	X			
			7.1.7 E-mail	X			
20. Datos sobre la instalación del ensayo	8.1 Nombre de la organización		X				
	8.2 Lugar específico		X				
	8.4 Teléfonos		X				
	8.5 E-mail		X				
	8.6 Descripción de las características de la instalación donde se realizará el ensayo.		X				
21. Datos sobre	9.1 Nombre		X				



	el cliente	9.2 Dirección		X			
		9.3 Teléfono		X			
		9.4 E-mail		X			
	22. Fundamentación del biomodelo a emplear				X		
	23. Sistema de ensayo	11.1 Procedencia		X			
		11.2 Línea		X			
		11.3 Especie	Nombre común	X			
			Nombre científico	X			
		11.4 Sexo (si procede)		-	-		
		11.5 Edad o peso (si procede)		-	-		
		11.6 Estadio de desarrollo (si procede)		-	-		
		11.7 El sistema incluye equipos o instrumentos para hacer mediciones (Si procede)	11.7.1 Definición de equipos e instrumentos		X		
	11.7.2 Lugar de ubicación		X				
	24. Condiciones de mantenimiento y alimentación	12.1 Descripción de las características de mantenimiento y alimentación del biomodelo		X			
		12.2 Características ambientales de mantenimiento durante cuarentena y ensayo	12.2.1 Temperatura		X		
			12.2.2 Humedad		X		
			12.2.3 Luz fotoperiodo		X		
			12.2.4 Intensidad luminosa		X		
			12.2.5 Densidad Poblacional		X		
			12.2.6 Distribución por sexo		X		
			12.2.7 Características de los			X	Incluir las características de



			alimentos			los alimentos
			12.2.8 Fuente		X	Incluir la fuente de alimentos
			12.2.9 Frecuencia de alimentación		X	Incluir frecuencia de alimentación
		13.3	12.3.1 pH	X		
		Características del agua para ensayos en medios acuosos (si procede)	12.3.2 Temperatura	X		
			12.3.3 Conductividad	X		
			12.3.4 Concentración de nitrito	X		
			12.3.5 Nitratos	X		
			12.3.6 Amonios	X		
			12.3.7 Cloruro	X		
			12.3.8 Dureza	X		
	14 . Limpieza y desinfección		13.1 Referencia a los PNO	13.1.1 Nombre	X	
			13.1.2 Código	X		
			13.1.3 Breve descripción de la realización de la limpieza y desinfección	X		
	14. Distribución y formación de grupos experimentales	14.1 Sistema de identificación del sistema de ensayo	14.1.1 Marcaje de organismo	X		
			14.1.2 Sistema de asignación de organismo por grupos experimentales	X		
			14.1.3 Etiquetado de equipos de confinamiento	X		
			14.1.4 Codificación de láminas	X		
			14.1.5 Declaración de la evaluación a ciegas del ensayo	X		



15. Vía de administración, dosis, frecuencia y duración.	15.1 Descripción de la vía de administración		X			
	15.2 Dosis o concentración		X			
	15.3 Frecuencia o duración de tratamiento o exposición		X			
	16. Observaciones clínicas	16.1 Descripción de los parámetros clínicos de respuestas y o evolución durante el ensayo		X		
		16.2 Tiempo de las observaciones		X		
		16.3 Criterios o medios de evaluación		X		
17. Peso corporal	17.1 Momento de la variación		X			
	17.2 Medios con que se mide		X			
18. Consideraciones éticas	18.1 Declaración de los aspectos éticos a considerar durante la experimentación	18.1.1 Conformidad con los principios de reducción	X			
		18.1.2 Refinamiento y reemplazo	X			
		18.1.3 Medios para aliviar dolor	X			
		18.1.4 Sacrificio	X			
		18.1.5 Eutanasia	X			
19. Estudio anatomopatológico	19.1 Descripción de la preparación de la muestra		X			
	19.2 Técnicas y tinciones a aplicar en el ensayo		X			
	19.3 Medios de observación		X			
	19.4 Criterios diagnóstico o PNO		X			
20. Análisis estadístico	20.1 Exposición del diseño experimental	20.1.1 Variable a registrar en el proceso de investigación	X			
		20.1.2 Métodos de cálculo	X			
		20.1.3 Métodos estadísticos	X			
21. Registro y archivo	21.1 Descripción de la forma de recogida de datos primarios		X			
	21.2 Se anexan los modelos a emplear		X			



		21.3 Los modelos estas acorde al procedimiento reportado y brindan comodidad para el trabajo	X			
		21.4 Se declara	21.4.1 Lugar donde se archivará el protocolo	X		
			21.4.2 Datos primarios	X		
			21.4.3 Registros u otras evidencias	X		
			21.4.4 Tiempo de conservación de los documentos	X		
22. Lugares donde se conservarán las muestras y especímenes	22.1 Descripción del lugar	X				
	22.2 Condiciones de conservación generados del ensayo.	X				
23. Cronograma de ensayo	23.1 Propuesta de fecha de inicio experimental	X				
	23.2 Propuesta de etapas del estudio	X				
	23.3 Propuesta de fecha de terminación experimental	X				
	23.4 Propuesta de fecha de terminación del estudio	X				
	24. Bibliografía relacionada mediante listado que comprenda los textos, publicaciones, investigaciones patentes relacionadas con el objeto de investigación	X				

Total de aspectos	113	No cumple	5	% del Total	2,21
--------------------------	-----	------------------	---	--------------------	------



IV. Estructura del protocolo de investigación		NIVEL DE IMPORTANCIA DE UN 15 %					
H O J A T E R M I N A L	Aspectos		cumple		Observaciones		
			Si	No			
	4. Presenta la expresión "Este protocolo ha sido confeccionado, revisado y aprobado por:"		X				
	5. Define el nombre y cargo de la persona que lo confecciono		X				
	6. Define el nombre y el cargo de quien revisa:	3.1 Esp. en Gestión de la Calidad	X				
		3.2 Asesor metodológico	X				
	4. Define el nombre y el cargo de quien aprueba:	4.1 Jefe de Dpto.		X	Definir el cargo		
		4.2 Jefe de UAC	X				
		4.3 Dtor. de la Calidad	X				
		4.4 Dtor. de Investigación	X				
		Total de aspectos	8	No cumple	1	% del Total	1,87



V. Estructura del protocolo de investigación		NIVEL DE IMPORTANCIA DE UN 20 %				
A N E X O S	Aspectos	cumple		Observaciones		
		Si	No			
	3. Encabezado por la palabra anexo seguida por letra mayúscula o numero	X				
	4. Anexos ordenados alfabética o numéricamente comenzado con A o 1 respectivamente.	X				
Total de aspectos		2	No cumple	0	% del Total	0

Inspeccionado por: MSc. <u>Heidy Licsie Alonso Rodríguez</u>	Cargo: Especialista "B" en Gestión de la Calidad	Firma: _____
Recibe los resultados de la inspección: MSc. Edisleydy Aguíla	Cargo: Investigador	Firma: _____
Aprobado por: María Isabel Díaz Molina	Cargo: J' de Aseguramiento de la Calidad	Firma: _____