Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", 2018; 49(2)

Diseño de un programa de análisis de peligros y Puntos Críticos Control (HACCP) para la producción de Toxoide Tetánico.

Design of a program of hazard analysis and critical control point (HACCP) for production of Tetanus Toxoid.

Mitzie D Arzolay G[1*], María E Díaz[2], Pilar Hernández[3].

RESUMEN

El toxoide tetánico es una neurotoxina modificada que induce la formación de una antitoxina protectora contra la enfermedad denominada tétanos. Este antígeno es obtenido a partir de procesos fermentativos con la bacteria anaerobia Clostridium tetani y es utilizado para la formulación de vacunas simples y combinadas inactivadas. Con el propósito de atender a las recomendaciones y regulaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el objetivo de este trabajo fue diseñar un Programa de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP) en la producción del antígeno Toxoide Tetánico, desde la recepción de la cepa certificada en el área de producción hasta el almacenamiento del toxoide tetánico purificado. Para ello, inicialmente se evaluó el cumplimiento de los prerequisitos (BPM, POES, BPL). Posteriormente, se procedió al diseño del plan HACCP mediante la ejecución de las 5 tareas preliminares y la aplicación de los 7 principios, conforme a la metodología descrita por la OMS. A partir del análisis de peligros en todas las etapas del proceso de producción del toxoide tetánico se identificaron 3 puntos críticos de control: detoxificación, filtración estéril final y almacenamiento de toxoide tetánico purificado. Se establecieron los límites críticos, los procedimientos de vigilancia, las acciones correctivas, los procedimientos de verificación y de documentación. La propuesta tiene como fin garantizar la calidad e inocuidad del producto elaborado, la protección del personal involucrado en el proceso y del medio ambiente con miras a la obtención de la certificación como laboratorio productor de vacunas.

PALABRAS CLAVES: Tétanos, HACCP, toxoide tetánico, producción de vacunas, antígenos, inocuidad de vacunas.

ABSTRACT

Tetanus toxoid is a modified neurotoxin that induces the formation of protective antitoxin of the disease called tetanus. This antigen is obtained from fermentation processes with anaerobic bacteria Clostridium tetani and it is used to formulate simple and combined inactivated vaccines. In order to meet the recommendations and regulations of World Health Organization (WHO), the aim of this work was to design a Program of Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) in the production of antigen Tetanus Toxoid, starting from the receipt of the certified strain in the production area through the storage of purified tetanus toxoid. For this, initially fulfilling the prerequisites (GMP, SSOP and GLP) was evaluated. Subsequently, we proceeded to design HACCP plan by running 5 preliminary tasks and application of the 7 principles, according to the methodology described by WHO. From the hazard analysis at all stages of the production process of tetanus toxoid three critical control points were identified: detoxification, final sterile filtration and storage of purified tetanus toxoid. Critical limits, monitoring procedures, corrective actions, verification and documentation procedures were established. The proposal aims to assure the quality and safety of the final product, the protection of personnel involved in the process and the environment, with a view to obtaining certification as a vaccine production laboratory.

Keywords: Tetanus, HACCP, tetanus toxoid, vaccine production, antigens, vaccine safety.

1 Área de Producción de Toxoide Tetánico, Coordinación de Producción de Vacunas Bacterianas. Espromed BIO C.A. Caracas, Venezuela. Email: deleangellys24@gmail.com Teléfono: 58-416-8234982.
2 Oficina de Gestión de la Calidad. Espromed BIO, C.A. Caracas, Venezuela.
3Postgrado de Aseguramiento de la Calidad, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.
*Autor para recepción de correspondencia.

INTRODUCCIÓN

El tétanos es una enfermedad infecciosa grave, frecuentemente mortal, causada por una potente neurotoxina producida por la bacteria *Clostridium tetani*; este microorganismo es un bacilo estrictamente anaerobio, esporulado. Las esporas están extendidas en el ambiente, sobre todo en los suelos de las zonas cálidas y húmedas, pueden estar presentes en el tracto intestinal de seres humanos y animales [1, 2].

La enfermedad puede afectar a cualquier grupo etario y la tasa de letalidad es del 10 % al 70 %, en función del tratamiento, la edad, el estado general de salud del paciente y la atención en el centro hospitalario. La mayoría de los casos ocurren en recién nacidos, mujeres después del parto en condiciones higiénicas deficientes, niños y adultos tras sufrir heridas[2]. No obstante, el tétanos es prevenible por medio de la inmunización con vacunas que contienen Toxoide Tetánico, una neurotoxina modificada que induce la formación de anticuerpos[2].

El uso del Toxoide Tetánico desde 1923 ha reducido considerablemente los casos de tétanos, especialmente en países industrializados. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de las vacunas que contienen Toxoide Tetánico altamente eficaz, esta enfermedad continúa siendo un problema de salud pública en el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo, en los cuales la cobertura de vacunación puede ser tan baja como el 20 % de la población[3,4]. A nivel global, pese a ser una enfermedad infecciosa evitable, el tétanos causa más de 200.000 muertes al año[5]. Para el 2004, la OMS incluyó al tétanos dentro de las principales causas de muerte prevenibles con vacunas entre menores de 5 años[6].

En Venezuela, este antígeno se venía elaborando desde hace más de 50 años por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR), y con motivo de la construcción de la Planta de Vacunas, se originó una nueva figura jurídica, la cual se encargará de la continuación de la producción de este antígeno así como de aquellos correspondientes al Toxoide Diftérico y Vacuna Pertussis, a objeto de elaborar vacunas inactivadas simples y/o combinadas tomando como base para su formulación estos antígenos, cumpliendo con la normativas nacionales e internacionales vigentes. La OMS señala que las vacunas deben cumplir con los requisitos de calidad, inocuidad y eficacia que este organismo estableció [7,8].

En este sentido, el Informe 37 de la OMS señala el uso del HACCP para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos como una herramienta para la prevención de los peligros que pueden afectar la inocuidad de estos, aun cuando no sustituyen a las BPM. Además de controlar los peligros que afectan la inocuidad, el HACCP hace énfasis en la seguridad del personal que participa en los procesos de producción y la prevención de la contaminación ambiental[9].

En la industria farmacéutica se ha utilizado como parte del Sistema de Gestión de Calidad e Inocuidad donde se integra de forma adecuada las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y HACCP[10 - 13]. Tomando en consideración estos antecedentes, los cuales reflejan la importancia y los beneficios de la aplicación del HACCP en la elaboración de productos farmacéuticos de uso humano, se propone el diseño de un programa HACCP en la producción del antígeno Toxoide Tetánico, con miras a la obtención de la certificación como laboratorio productor de vacunas inocuas, eficaces y de calidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Evaluación del cumplimiento de los prerrequisitos en el área de producción de Toxoide Tetánico: se realizó mediante la aplicación de un instrumento de evaluación de 14 ítems, que fue diseñado tomando en cuenta la Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica-OMS[14], los Procedimientos Operativos Estándar de Saneamiento (POES, SSOP) de la FDA [15] y las Buenas Prácticas de Laboratorio-OMS[16].

Ejecución de las tareas preliminares: inicialmente se estableció el alcance del programa HACCP. Se formó el equipo de HACCP integrado por profesionales de la empresa de distintas áreas y fue coordinado por un asesor capacitado en la aplicación de esta herramienta. Posteriormente, se procedió a la descripción del producto y la forma de distribución e identificación de a quién va dirigido y la forma de consumo, la elaboración y verificación del diagrama de flujo para la produc-

ción del toxoide de acuerdo al alcance establecido y su posterior comprobación.

Aplicación de los principios del programa HACCP: se inició con el análisis de peligros mediante la revisión de los materiales o sustancias empleadas, las actividades y el personal involucrado en cada etapa del proceso. Luego se determinó si estos peligros detectados son significativos, para ello se evaluó la probabilidad de su ocurrencia así como la severidad del daño, teniendo en cuenta la experiencia y la información científica disponible. Posteriormente, se establecieron las medidas preventivas que se aplicarán para evitar que estos peligros se presenten. Se identificaron los puntos críticos de control (PCC) mediante el árbol de decisiones y se completó la aplicación de los siete principios del programa HACCP conforme a las recomendaciones de la OMS[9].

Elaboración de la hoja del programa HACCP: a partir de toda la información generada se procedió a elaborar la hoja del programa HACCP.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Prerrequisitos: Una vez realizada la evaluación en el Área de Producción de Toxoide Tetánico, se determinó que cumple con 12 de los 14 aspectos evaluados (86,7 % de cumplimiento).

Tareas preliminares:
Definición del alcance: Diseño de un programa de análisis de peligros y puntos críticos control (HACCP) para la producción de Toxoide Tetánico, desde la recepción de la cepa certificada hasta el almacenamiento del toxoide tetánico purificado.

Formación del equipo de HACCP: El equipo estará integrado por personal del área de producción, un especialista en el mantenimiento de los equipos, un especialista en aseguramiento de la calidad, un inspector de Seguridad Industrial, Ambiente e Higiene Ocupacional y la asesoría de un experto en la aplicación del programa HACCP.

Descripción del Producto: Una vez ejecutadas todas las etapas de producción, el producto obtenido debe presentar las especificaciones de acuerdo a las recomendaciones de la OMS[8], señaladas en la **tabla I.**

Diagrama de flujo del proceso y verificación del proceso de producción *in situ*: Se contó con un diagrama de flujo del proceso, que estaba contrastado con diagramas de procesos del Instituto Butantan de Sao Paulo-Brasil y el Instituto Finlay de Vacunas de La Habana-Cuba. Se procedió a comprobar en la planta, paso a paso, que lo señalado en el documento corresponde a lo que se realiza durante la producción. Este proceso se llevó a cabo mediante la observación directa de actividades y procedimientos ejecutados en la producción del antígeno. Una vez verificadas las etapas, se procedió a corregir los puntos que no correspondían entre el diagrama teórico y el proceso observado, y fue ajustado a las condiciones reales del proceso que se reflejan en **figura 1**.

PRINCIPIOS DEL PROGRAMA HACCP.

Análisis de peligros (**Principio 1**): Dentro de los principales peligros biológicos detectados, se encuentran: cepa contaminada o inactiva, contaminación con otros microorganismos, medio de cultivo no estéril, pérdida de potencia, pérdida de eficacia, pérdida de pureza antigénica y pérdida de estabilidad.

Entre los peligros químicos más comunes se encontraron: el medio de cultivo no activo, restos de producto de limpieza, formaldehído por defecto, glicina y bicarbonato de sodio (pH fuera de especificaciones), producto tóxico (Toxina), toxoide tóxico por formaldehído, sulfato de amonio en exceso, producto toxico por exceso de timerosal. Cuando estas condiciones (peligros biológicos y químicos) se presentan, el producto no es apto para el proceso ya que compromete la salud pública. No se encontraron peligros físicos que comprometan este proceso para la obtención del antígeno.

A continuación se enumeran las principales medidas preventivas que permitirán evitar que los peligros mencionados ocurrieran: utilizar una cepa certificada por un organismo reconocido, seguir lo establecido en los procedimientos documentados para la ejecución de procesos, pruebas y actividades, manipulación del microorganismo y de la toxina por personal calificado e inmunizado y dentro de los gabinetes de seguridad biológica, cumplimiento de las BPM a lo largo de todo el proceso, capacitación del personal, uso de los equipos de protección individual, seguir lo establecido en los

Denominación	Toxoide Tetánico Purificado.
Ingredientes	Toxoide tetánico purificado.
Características fisicoquímicas	Líquido amarillo parduzco transparente; Floculación: =500 Lf/mL; Pureza antigénica: =1000 Lf/mg de NP; Formaldehído residual: = 0.2 mg/mL; Contenido de timerosal: 0.05-0.15 mg/mL; Contenido de sulfato residual: = 200 ppm; pH: 6-6,70.
Características microbiológicas	Estéril; Reversión: No tóxico; Toxicidad específica: No tóxico.
	Potencia: = 2 UI/mL
Presentación	Frascos de vidrio de 20L.
Tratamientos	Purificado con sulfato de amonio.
Condiciones de conservación	Conservar en refrigeración entre 2 y 8 °C.
Sistema para identificar el producto	Por número correlativo de lote, que incluye: identificación del tipo de producto (IFA), procedencia del producto (T), número correlativo de lote.
Vida útil del producto	2 años a partir de la fecha de aprobación y se indica en el etiquetado.
Destino	Área de Formulación de la Coordinación de Formulación y Procesos Finales.
Uso esperado por el consumidor	Formulación de Toxoide Tetánico (TT), Dupla (dT), Triple Bacteriana (DPT) y Pentavalente (DPT-HB-Hib), en la Coordinación de Formulación y Procesos Finales.

Tabla I. Especificaciones del Toxoide Tetánico Purificado.

procedimientos para la operación, limpieza y esterilización de los equipos y para la limpieza del área, monitoreo de los parámetros de procesos, calibración de instrumentos de medición, programa de contingencia (planta eléctrica alterna).

El HACCP además de garantizar la inocuidad y calidad del producto, también considera la seguridad del personal que participa en la producción y la protección del medio ambiente[9]. En este sentido se identificaron los peligros biológicos, físicos y químicos que comprometen estos aspectos y las medidas que ha tomado la empresa para su control:

El principal peligro biológico detectado fue el microorganismo *Clostridium tetani*, que es utilizado para los procesos de producción. Entre los peligros físicos se tienen: las elevadas temperaturas, las cortaduras con el material de vidrio y objetos punzopenetrantes. Con respecto a los peligros químicos se encontraron: los insumos corrosivos e irritantes, las soluciones empleadas durante la preparación de frotis de inóculo y la toxina tetánica.

Los peligros biológicos son prevenibles mediante la capacitación y calificación del personal que interviene en todo el proceso, la manipulación de los microorganismos y el material infeccioso dentro de los gabinetes de seguridad biológica, la inmunización del personal, el uso de la vestimenta adecuada y las instalaciones del laboratorio con nivel de bioseguridad 2. Todos estos aspectos contribuyen a garantizar la seguridad del personal, según las indicaciones del Centro de Control y Prevención de Enfermedades[17], ya que a pesar de que el riesgo de infección es insignificante, están registrados 5 incidentes relacionados con la exposición del personal durante la manipulación de la toxina tetánica[18]. Además, la empresa cuenta con un diseño y construcción adecuado para la producción de este tipo de productos, tiene sistema de descontaminación, el aire es filtrado, existen presiones diferenciales en las salas y cuenta con un manual de bioseguridad y seguridad enfocado

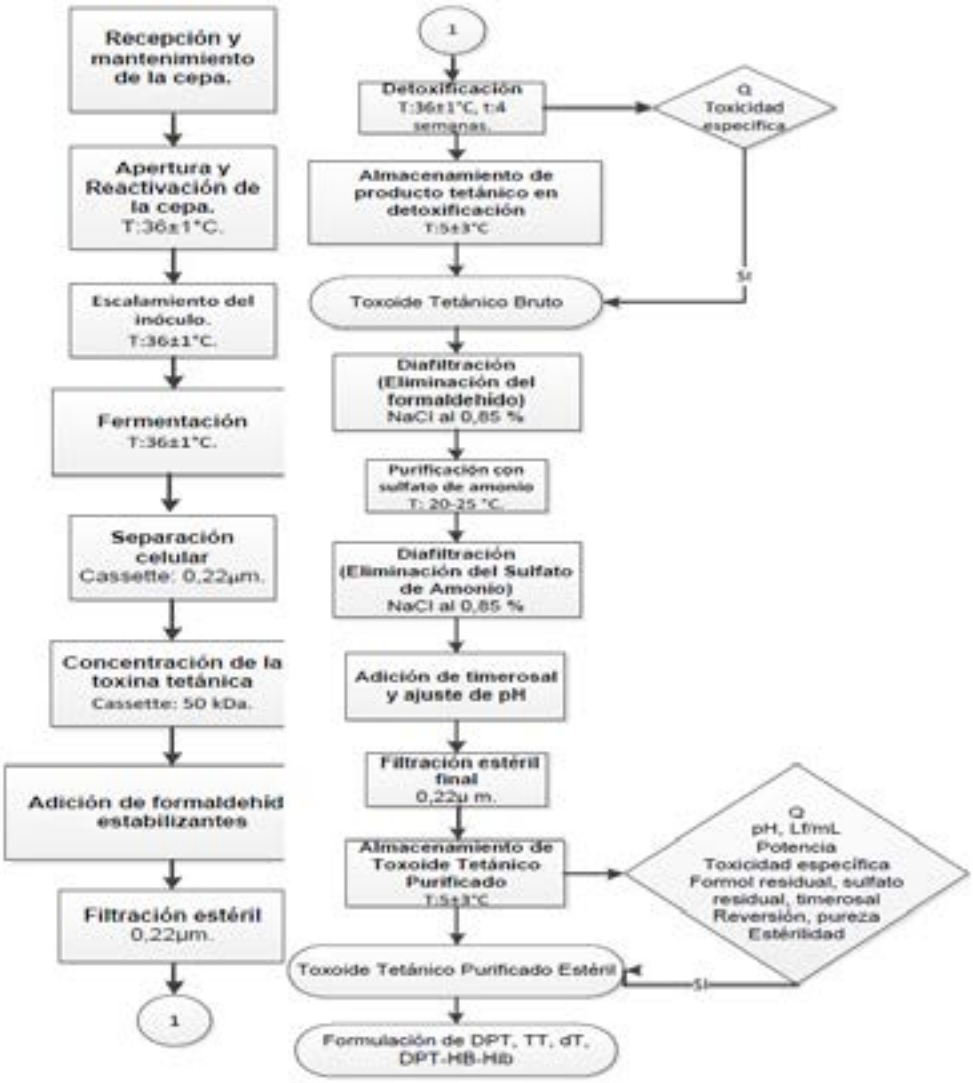


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de producción de Toxoide Tetánico.

en la prevención de enfermedades, asociadas a la manipulación de agentes infecciosos[19].

Durante la ejecución de los procesos productivos se genera una gran cantidad de materiales que si no son tratados de la forma adecuada pueden convertirse en un peligro para el medio ambiente. Por lo que la empresa tiene como política que todo material contaminado es descontaminado antes de ser eliminado o son almacenados en aparatos cerrados donde son esterilizados antes de su lavado o eliminación como desecho inactivo. Por otra parte, las salas donde se trabajan con los microorganismos poseen presión de aire negativa, lo cual ayuda a impedir que los agentes nocivos escapen al ambiente y los gases generados durante los procesos fermentativos son filtrado por filtros de 0,22 µm e incinerados antes de ser emanados al ambiente.

La empresa cuenta con un Programa de Seguridad y Salud Laboral que contempla la seguridad del personal y del medio ambiente de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica de Prevención, Condiciones y Medio Ambiente de Trabajo (LOPCYMAT) [19].

Determinación de los puntos críticos de control, PCCs (**Principio 2**): una vez identificados los peligros en cada una de las etapas del proceso de producción, se procedió a determinar las etapas en las que puede aplicarse un control y que son esenciales para prevenir, eliminar o reducir un peligro a un nivel aceptable para garantizar la inocuidad del producto. Para ello se utilizó el árbol de decisiones y la opinión de los expertos para una correcta selección de los puntos críticos de control. Se identificaron 3 PCCs para el proceso de producción de toxoide tetánico: detoxificación, filtración estéril final y almacenamiento de toxoide tetánico purificado.

Establecimiento de los límites críticos (**Principio 3**): Se establecieron los límites críticos de acuerdo a las especificaciones del producto y a las recomendaciones de la OMS [8] para la calidad, inocuidad y eficacia de la vacuna contra el tétanos. Todos los parámetros son de rápida y fácil medición como es el caso de la temperatura, el tiempo y la presión. Por otra parte, al finalizar la detoxificación es necesario evaluar la toxicidad especifica del producto, igual ocurre después de la filtración estéril final, se debe evaluar la esterilidad, la concentración de formaldehído y de timerosal, el pH, la concentración (Lf/mL), potencia, reversión y pureza y se debe esperar a que la Gerencia de Control de Calidad entre-

PCC	Peligro significativo	Límites críticos	Monitoreo				Acciones correctivas	Verificación	Registro
			¿Qué?	¿Cómo?	Frecuencia	¿Quién?			
Detoxificación	**Químico:** Producto tóxico	30 días 35-37 °C	Tiempo y Temperatura	-Registro de la fecha de entrada y salida del producto en la etiqueta y en el formulario correspondiente. -Observación y registro de la temperatura.	-Antes de pasar el producto a la estufa. -Verificar antes de realizar la toma de muestra del producto. Diaria (2 veces al día, al inicio y final de la jornada).	Técnico o profesional responsable del proceso. Ayudante o técnico del laboratorio.	1.Corregir causas de la falla y aumentar la frecuencia de registro de la temperatura hasta alcanzar el nivel establecido. De no resolverse la falla en 8 horas, trasladar el producto a otro cuarto estufa. 2.Si no se resuelve la falla, descartar el producto según lo establecido en el procedimiento correspondiente.	1.Resultados de toxicidad específica (prueba biológica en acures). 2.Revisión diaria de los registros de temperatura. 3.Certificado de calibración de instrumentos de registro. 4.Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo. 5.Calificación de la estufa. 6.Plan de calibración de equipos e instrumentos.	-Formularios de Control de temperatura y de tiempo. -De monitoreo de los parámetros de los equipos. -Resultados de toxicidad específica (prueba biológica en acures). -De los programas de mantenimiento de la estufa y de los certificados de calibración de los instrumentos.

PCC	Peligro significativo	Límites críticos	Monitoreo				Acciones correctivas	Verificación	Registro
			¿Qué?	¿Cómo?	Frecuencia	¿Quién?			
Filtración estéril final	**Biológico:** Contaminación	0,5-0,8 bar 0,22 µm	Presión Tamaño de poro	Observación continua del valor de presión indicado en el equipo y control manual del suministro de aire comprimido estéril. Suministro de la membrana verificada por la Unidad de Soporte a los Procesos de Filtración.	Continua, durante la operación. Antes y después de la operación.	Personal del área y de la Unidad de Soporte (Ayudante, técnico y profesional del laboratorio).	1. Detener proceso. 2. Determinar origen de la pérdida de control (seguir lo establecido en el procedimiento correspondiente). 3. Corregir la falla. 4. Decidir destino del producto según los lineamientos establecidos en el procedimiento correspondiente.	1. Registro de Monitoreo ambiental del gabinete durante la filtración. 2. Resultados de la prueba de integridad de los filtros. 3. Certificado de análisis y especificaciones del filtro empleado. 4. Certificado de calibración del manómetro.	-Reporte de resultados microbiológicos (esterilidad). -Resultados de la prueba de biocarga. -Registros de mantenimiento y calibración del instrumento.

PCC	Peligro significativo	Límites críticos	Monitoreo				Acciones correctivas	Verificación	Registro
			¿Qué?	¿Cómo?	Frecuencia	¿Quién?			
Almacenamiento de toxoide tetánico purificado	**Biológico:** Pérdida de estabilidad y potencia	2-8°C	Tempe-ratura	Observación y registro de la temperatura.	Diaria (2 veces al día, al inicio y final de la jornada).	Ayudante o técnico del laboratorio.	1. Corregir causas de la falla y aumentar la frecuencia de registro de la temperatura hasta alcanzar el nivel establecido. 2. De no resolverse la falla en 8 horas, trasladar el producto a otra cámara. 3.Si no se resuelve la falla, descartar el producto según lo establecido en el procedimiento correspondiente.	1. Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo. -Revisión diaria de los registros de temperatura. -Certificado de calibración de instrumentos de registro. -Calificación de la cámara fría. -Plan de calibración de equipos e instrumentos.	-Formularios de Control de temperatura. -De monitoreo de los parámetros de los equipos. -Todos los registros de cumplimiento de prerrequisitos, registros del plan HACCP, resultados de las pruebas realizadas por control de calidad y cumplimiento de las especificaciones.

Tabla II. Hoja del plan HACCP, Proceso de elaboración de Toxoide Tetánico purificado.

gue el reporte de los resultados de las respectivas solicitudes de análisis. Estos parámetros, no son de rápida medición, sin embargo, no interrumpen la continuidad del proceso y son pruebas de control de calidad exigidas por la OMS para el proceso de producción de toxoide tetánico.

Después de cumplir el período de detoxificación, se realiza la prueba de toxicidad específica, que permite determinar si el producto es atóxico; mientras se obtienen los resultados de esta prueba y se elaboran 2 lotes de toxina para completar el pool necesario para el proceso de purificación, el producto es almacenado en la cámara fría (2-8°C).

Las etapas de almacenamiento del producto (almacenamiento de producto tetánico en detoxificación y almacenamiento de toxoide tetánico purificado) son indispensables durante el proceso de producción así como los controles de calidad para la liberación del mismo, debido a que permiten garantizar que se mantengan las características necesarias para la calidad, inocuidad y eficacia del producto[8].

Establecimiento del sistema de monitoreo (**Principio 4**): Para el proceso de producción de toxoide tetánico se estableció el sistema de monitoreo mediante pruebas, observaciones y registros programados para garantizar el control de cada PCCs (**Tabla II**).

Establecimiento de las medidas correctivas (**Principio 5**): Una vez definido el sistema de monitoreo, se procedió a establecer las acciones correctivas. Sin embargo, por las características propias del producto, los aspectos relacionados con su composición y el efecto de la temperatura en la estabilidad del mismo, en caso de no resolverse las fallas en los periodos de tiempo establecidos, el lote de producto debe descartarse (**Tabla II**).

Establecimiento de los procesos de verificación (**Principio 6**): Se establecieron los procedimientos para verificar que el programa HACCP está funcionando correctamente (**Tabla II**).

Establecimiento del sistema de documentación y registros (**Principio 7**): Para establecer el sistema de documentación es necesaria la implementación del programa HACCP y deben mantenerse y estar disponibles los siguientes documentos: los programas prerrequisitos, los programas de capacitación y calificación del personal, la lista del equipo HACCP y sus responsabilidades, resumen de las tareas preliminares, análisis de peligros, determinación de los PCCs, el registro de monitoreo de los PCCs, el fundamento para el establecimiento de los límites críticos, el registro de las acciones correctivas y de las actividades de verificación, revisión y actualización del plan. Además, la propuesta debe contar con la aprobación de la alta dirección de la empresa.

CONCLUSIONES:

El programa HACCP diseñado es un modelo específico para la producción del antígeno Toxoide Tetánico, que ofrece una base para otros laboratorios o empresas con interés de implementar un sistema preventivo y no reactivo.

REFERENCIAS

1. Gutiérrez S, Godoy R, Granados J, Poutou R. Comparación cinética y bioquímica de tres cepas de Clostridium tetani, para la producción de toxina tetánica. Univ Sci. 2008; 13 (2): 109-117.

2. Organización Mundial de la Salud. Documento de posición sobre las vacunas. Vacuna antitetánica. 2006. Disponible en http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/es/. (Consultado 20 de octubre de 2014).

3. Oladiran I, Meier D, Ojelade A, Olaolorun D, Adeniran A, Tarpley J. Tetanus: Continuing Problem in the Developing World. World J Surg. 2002; 26: 1282-1285.

4. Demain A, Gerson D, Fang A. Effective levels of tetanus toxin can be made in a production medium totally lacking both animal (e.g., brain heart infusion) and dairy proteins or digests (e.g., casein hydrolysates). Vaccine. 2005; 23: 5420-5423.

5. Madigan M, Martinko J, Dunlap P, Clark D. Biología de los microorganismos. 12ª ed. España: Pearson Addison Wesley; 2009. p.1139.

6. World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update. Geneva, WHO; 2008.

7. World Health Organization. Declaración de política del GPV. 1996. Disponible en http://www.who.int/vaccinesdocuments/DocsPDF/www9637. (Consultado 20 de octubre de 2014).

8. World Health Organization. Annex 5: Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of tetanus vaccine (adsorbed). Ginebra: World Health Orga-

nization; 2014. Technical Report Series: 980.

9. World Health Organization. Annex 7: Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals. 2003. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5517e/. (Consultado 20 de octubre de 2014).

10. Jiménez L, Díaz M, Castro M, Torres V, Pérez A, Lezcano S. Implementación del sistema de gestión de calidad y seguridad en la producción de cerdos con destino farmacéutico. Rev. Cubana farm. 2010; 44(2).

11. De la Noval N, Ayala Y, Ruiz A, Hasties J, Fernández J y Román S. Gestión de la calidad en una granja productora de materia prima para elaborar surfacen. Implementación y evaluación del sistema. RCPP. 2012; 19 (1): 264-267.

12. Pineda K. Hernández P, Díaz M. Diseño de un plan HACCP en la producción del antígeno Pertussis en la nueva planta de producción de vacunas del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Trabajo Especial de Grado. Universidad Central de Venezuela. 2009.

13. Arias E, Hernández L, Rondón E, Antequera Y, Castejón E, Uzcanga G. Aplicación del sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP) para la obtención del lavado pulmonar porcino utilizado en la producción de surfactante pulmonar. Revista Facultad de Farmacia. 2012; 75(1): p.12-27.

14. Organización Panamericana de Salud, Oficina Regional de la OMS, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Guía de Verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. 2003. Disponible en http://www.paho.org/hq/dmdocuments /2008/16_guia_verifBPM_cap12.pdf. (Consultado 20 de octubre de 2014).

15. U.S. Food & Drug Administration (FDA). CFR- Code of Federal Regulation Title 21 Food and drugs, parte 110. Disponible en https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=110&showFR=1&subpartNode=21:2.0.1.1.10.1. (Consultado 11 de enero de 2015).

16. Organización Mundial de la Salud. Buenas Prácticas de la OMS para los Laboratorios de Microbiología Farmacéutica. Washington: OPS; 2012.Documento Técnico: 11.

17. Centro de Control y Prevención de Enfermedades, Institutos Nacionales de Salud. Bioseguridad en laboratorios de microbiología y biomedicina. 4a ed. Georgia: CDC.

18. Pike, RM. Laboratory-associated infections: summary and analysis 3,921 cases. Hlth Lab Sci. 1976, 13: 105-114.

19. República Bolivariana de Venezuela. Ley Orgánica de Prevención, Condiciones y Medio Ambiente de Trabajo, Gaceta Oficial N° 38.236, 26 de junio de 2015.