

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**ESCUELA DE POSGRADO**  
**MAESTRÍA EN INGENIERÍA INDUSTRIAL**  
**MENCIÓN EN PLANEAMIENTO Y GESTIÓN**  
**EMPRESARIAL**



**Tesis para optar el Grado Académico de Maestro en Ingeniería Industrial con mención en Planeamiento y Gestión Empresarial**

**Implementación de Buenas Prácticas de Manufactura y la mejora de los productos manufacturados en una Planta de Producción de Radioisótopos**

**Autor: Bach. Solís Pillaca, Rocío Del Pilar**

**Asesor: Mg. Saito Silva, Carlos Agustín**

**LIMA - PERÚ**  
**2019**

Miembros del Jurado Examinador para la evaluación de la sustentación de la tesis, integrado por:

1. Presidente: Dr. Alfonso Ramón Chung Pinzás
2. Miembro: Dr. Luis Alberto Dávila Solar
3. Miembro: Mg. Miguel Alberto Rodríguez Vásquez
4. Asesor: Mg. Carlos Agustín Saito Silva
5. Representante de la EPG: Mg. Max Agüero Fernández

## **Dedicatoria**

A mis padres, Elvira y Ponciano, por su inmenso amor, sus sacrificios y su apoyo incondicional, todo lo que soy es gracias a ellos.

## **Agradecimientos**

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a todos mis profesores de la maestría, por brindarme sus conocimientos y amistad. Mi gratitud al Mg. Carlos Saito, por su apoyo constante.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	viii
ABSTRACT .....	ix
INTRODUCCIÓN .....	1
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>3</b>
1.1. Descripción del problema.....	3
1.2. Formulación del problema .....	8
1.2.1 Problema General.....	8
1.2.2 Problemas Específicos .....	8
1.3. Importancia y justificación del estudio .....	9
1.4. Delimitación del estudio.....	19
1.5. Objetivos generales y específicos .....	20
1.5.1 Objetivo general.....	20
1.5.2 Objetivos específicos .....	20
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>21</b>
2.1. Marco Histórico.....	21
2.2. Investigaciones relacionadas con el tema.....	33
2.3. Estructura teórica y científica que sustenta el estudio.....	50
2.4. Definición de términos básicos .....	74
2.5. Fundamentos teóricos y/o mapa conceptual.....	77
2.6. Hipótesis .....	78
2.6.1 Hipótesis general.....	78
2.6.1 Hipótesis específicas .....	78
2.7. Variables.....	79
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>82</b>
3.1. Tipo, método y diseño de la investigación .....	82
3.2. Población y muestra .....	85
3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	88
3.4. Descripción de procedimientos de análisis .....	89
<b>Capítulo IV: RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>90</b>
4.1. Resultados .....	90
4.2. Análisis de resultados .....	109
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>122</b>
<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>126</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>130</b>
Anexo 1: Declaración de Autenticidad.....	130
Anexo 2: Matriz de consistencia.....	131

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 01: Indicadores PESEM.....	4
Tabla 02: Indicador de cierre de brecha.....	4
Tabla 03: Indicador proyectado de cierre de brecha.....	4
Tabla 04: Producción de radioisótopos.....	5
Tabla 05: Producción de pertecnetato de sodio Tc-99m (en lotes).....	6
Tabla 06: Producción de yoduro de sodio I-131 (en lotes).....	6
Tabla 07: Número estimado de casos de cáncer a nivel mundial, ambos sexos, todas las edades.....	10
Tabla 08: Incidencia y mortalidad por tipo de cáncer 2018, ambos sexos, todas las edades.....	12
Tabla 09: Evolución del mercado de radiofármacos, 2012 – 2017 .....	14
Tabla 10: Clasificación de áreas .....	71
Tabla 11: Matriz de Operacionalización.....	80
Tabla 12: Técnicas e instrumentos.....	88
Tabla 13: Matriz de Análisis de datos .....	89
Tabla 14: Producción de yoduro de sodio I-131 en el año 2017 (en lotes) .....	90
Tabla 15: Producción mensual de yoduro de sodio I-131 en el año 2017 (en lotes).....	91
Tabla 16: Producción de yoduro de sodio I-131 en el año 2018 (en lotes) .....	96
Tabla 17: Producción mensual de yoduro de sodio I-131 en el año 2018 (en lotes).....	97
Tabla 18: Producción de pertecnetato de sodio Tc-99m en el año 2017 (en lotes) .....	98
Tabla 19: Producción mensual de pertecnetato de sodioTc-99m en el año 2017 (en lotes) .....	98
Tabla 20: Producción de pertecnetato de sodio Tc-99m en el año 2018 (en lotes) .....	104
Tabla 21: Producción mensual de pertecnetato de sodioTc-99m en el año 2018 (en lotes) .....	104
Tabla 22: Calificación de áreas en el año 2017 .....	105
Tabla 23: Clasificación de áreas limpias .....	106
Tabla 24: Calificación de áreas en el año 2018 .....	108
Tabla 25: Estadísticos descriptivos de datos pre-test.....	109
Tabla 26: Prueba de normalidad de datos pre-test.....	110
Tabla 27: Estadísticos descriptivos de datos post-test .....	110

Tabla 28: Prueba de normalidad de datos post-test .....	111
Tabla 29: Contrastación de hipótesis .....	112
Tabla 30: Estadísticos descriptivos de datos pre-test.....	113
Tabla 31: Prueba de normalidad Pre-test.....	113
Tabla 32: Estadísticos descriptivos de datos post-test .....	114
Tabla 33: Prueba de normalidad Post-Test .....	115
Tabla 34: Contrastación de hipótesis .....	116
Tabla 35: Estadísticos descriptivos de datos pre-test.....	117
Tabla 36: Prueba de normalidad Pre-Test.....	118
Tabla 37: Estadísticos descriptivos de datos post-test .....	118
Tabla 38: Prueba de normalidad Post-Test .....	119
Tabla 39: Contrastación de hipótesis .....	120
Tabla 40: Resumen de resultados .....	121
Tabla 2.01: Matriz de Consistencia .....	131

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01 : Porcentaje estimado de casos de cáncer a nivel mundial, ambos sexos, todas las edades .....	9
Figura 02: Número estimado de casos de cáncer a nivel mundial, ambos sexos, todas las edades por país .....	10
Figura 03: Número estimado de casos de cáncer en Sudamérica, ambos sexos, todas las edades.....	11
Figura 04: Incidencia de casos de cáncer en Sudamérica, ambos sexos, todas las edades. ....	11
Figura 05: Casos nuevos de cáncer en el año 2018, ambos sexos, todas las edades. ....	12
Figura 06: Incidencia y mortalidad por tipo de cáncer 2018, ambos sexos, todas las edades.....	13
Figura 07: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas .....	30
Figura 08: Instituto Peruano de Energía Nuclear.....	32
Figura 09: Descripción de radiofármaco .....	51
Figura 10: Producción de radiofármacos .....	53
Figura 11: Distribución de los cuartos para la manufactura de productos inyectables para llenado aséptico .....	73
Figura 12: Mapa conceptual .....	77
Figura 13: Irradiación en el reactor nuclear de investigación.....	92
Figura 14: Recinto de producción de yoduro de sodio (I-131).....	92
Figura 15: Proceso de producción de yoduro de sodio (I-131) .....	93
Figura 16: Recinto actual de producción de yoduro de sodio (I-131) .....	95
Figura 17: Proceso actual de producción de yoduro de sodio (I-131).....	95
Figura 18: Recinto de producción de pertechnetato de sodio (Tc-99m).....	100
Figura 19: Proceso de producción de pertechnetato de sodio (Tc-99m) .....	100
Figura 20: Recinto actual de producción de pertechnetato de sodio (Tc-99m) .....	102
Figura 21: Proceso actual de producción de pertechnetato de sodio (Tc-99m).....	103
Figura 22: Áreas de producción antiguas .....	106
Figura 23:Áreas de producción actuales .....	107

## **RESUMEN**

El objetivo de la investigación fue determinar cómo influye la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en los productos terminados en una planta de producción de radioisótopos.

Para dicha implementación se tuvo en cuenta la estandarización de los procesos operativos de producción de los radiofármacos pertechnetato de sodio (Tc-99m) y yoduro de sodio, con el fin de asegurar la entrega de los productos a los clientes; así como, el cumplimiento de los parámetros de limpieza para garantizar la sanidad en las áreas limpias de la planta de producción.

Con la presente investigación se pudo corroborar que a través de las Buenas Prácticas de Manufactura se garantiza la inocuidad de los medicamentos, brindando un óptimo servicio a los clientes, además de permitir llevar a cabo procesos y operaciones de elaboración de forma eficaz y eficiente.

**Palabras clave: Buenas Prácticas de Manufactura, radiofármaco, inocuidad.**

## ABSTRACT

Research objective was to determine how to influence implementation of good manufacturing practices in finished products in a radioisotope production plant.

For this, standardization of radiopharmaceuticals production processes sodium pertechnetate (Tc-99m) and sodium iodine (I-131) was taken into account in order to ensure products delivery to clients; as well as, fulfillment of cleaning parameters to guarantee sanitation in clean areas of the production plant.

Through this investigation, it was possible to corroborate that with good manufacturing practices, medicines' harmless is assured. Good Manufacturing Practices provide a better service to the clients, besides it allows to carry out operations processes in an effective and efficient way

**Keywords: Good Manufacturing Practices, radiopharmaceutical, harmlessness.**

## INTRODUCCIÓN

En la Planta de Producción de Radioisótopos se manufacturan los radiofármacos, yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m), los cuales son distribuidos a clínicas y hospitales a nivel nacional para su empleo en la radioterapia y radiodiagnóstico de diversos tipos de cánceres.

Por ello, la Planta de Producción de Radioisótopos requería contar con una herramienta que certifique sus productos manufacturados garantizando su óptima calidad mediante procesos estandarizados que les permitiese optimizarlos, obtener productos de excelente calidad, además de reafirmar su presencia en el mercado nacional.

En ese sentido, la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) representó la herramienta que permitió certificar la calidad de los productos elaborados conforme a los estándares y normas establecidas. Asimismo, su implementación permitió minimizar los riesgos involucrados en la producción de radiofármacos, asegurando su inocuidad para el consumo humano.

Asimismo, en Perú, en conformidad a lo establecido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se requiere que las organizaciones dedicadas a la fabricación de fármacos cumplan con lo establecido en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura. Por lo cual, resultó esencial que la Planta de Producción de Radioisótopos se rija por la normativa vigente, lo que le permitirá facilitar el seguimiento y control de sus procesos a lo largo de toda su cadena productiva.

En el Capítulo I, se presenta con mayor detalle la problemática que existía en la Planta de Producción de Radioisótopos, la importancia del presente estudio; además de los objetivos considerados.

En el Capítulo II, se indica el marco histórico, junto con las investigaciones que sirvieron de referencia para la presente investigación. Asimismo, en este capítulo se incluyen las hipótesis planteadas como parte de la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en la Planta de Producción de Radioisótopos.

En el Capítulo III, se muestra el marco metodológico empleado, considerando el tipo, método y diseño de la investigación; además de señalar la población y muestra en estudio, junto con las técnicas e instrumentos de recolección de datos y procedimientos de análisis.

En el Capítulo IV, se presentan los resultados obtenidos como parte de la presente investigación por cada una de las variables consideradas.

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO**

### **1.1. Descripción del problema**

Uno de los beneficios para la población que trae consigo el desarrollar la ciencia y la tecnología nuclear es la aplicación en salud, como en lo relacionado a lo oncológico, cardiológico y neurológico. Además, la investigación, el desarrollo y aplicación de células y tejidos irradiados para injertos, así como para la irradiación de sangre y componentes sanguíneos, posibilita el plazo más corto de posibles trasplantes de médula ósea en pacientes pediátricos. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2011)

Así también, los estudios del uso de biomonitores y la aplicación de un software de registro de solicitudes de gammagrafía mejoran la gestión y el apoyo a los profesionales de la salud en el tratamiento de pacientes con cáncer. Asimismo, el diseño y construcción de generadores nucleares permite disponer de radioisótopos en los centros de Medicina Nuclear localizados fuera de la capital, con lo cual incentivan la descentralización de la lucha contra el cáncer. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2013)

En este sentido, el Plan Estratégico Sectorial Multianual (PESEM) del Ministerio de Energía y Minas durante los años 2016 y 2017, el indicador Cantidad de curies de radiofármacos producidos de la Actividad estratégica AES III.4 Desarrollar,

promover y aplicar la ciencia y tecnología nuclear en beneficio de la salud poblacional, correspondiente al objetivo estratégico OE III: Contribuir en el desarrollo humano y en las relaciones armoniosas de los actores del sector minero – energético, presentó los valores que se observan en la Tabla 01.

Tabla 01:  
Indicadores PESEM

	2016	2017
<b>Curies programados</b>	850	900
<b>Curies producidos</b>	686	616

Fuente: Ministerio de Energía y Minas

Adicionalmente, el Ministerio de Energía y Minas identificó una brecha en el servicio de producción de radioisótopos y radiofármacos, mediante el indicador: Porcentaje de la demanda nacional de radioisótopos y radiofármacos no cubierta; es decir, el valor porcentual de curies de radioisótopos y radiofármacos que no han sido producidos y distribuidos, debido a limitaciones de infraestructura y equipamiento. Ver Tabla 02.

Tabla 02:  
Indicador de cierre de brecha

	2016	2017
<b>Porcentaje de la demanda nacional de radioisótopos y radiofármacos no cubierta</b>	72%	66%

Fuente: Ministerio de Energía y Minas

Asimismo, en la Tabla 03 se observan los valores proyectados para dicho indicador de brecha.

Tabla 03:  
Indicador proyectado de cierre de brecha

	2019	2020	2021	2022
<b>Porcentaje de la demanda nacional de radioisótopos y radiofármacos no cubierta</b>	60%	77%	74%	71%

Fuente: Ministerio de Energía y Minas

Durante el año 2017, la Planta de Producción de Radioisótopos no llegó a cumplir sus objetivos de producción, fabricando solo 302 lotes de los 358 programados. Ver Tabla 04.

Tabla 04:  
Producción de radioisótopos

	<b>2017</b>
<b>Lotes programados</b>	358
<b>Lotes producidos</b>	302

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos

Cabe indicar que los lotes que se registran en la Planta de Producción de Radioisótopos corresponden a la producción de los radiofármacos: yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m).

En este marco, uno de los principales inconvenientes en la Planta de Producción de Radioisótopos era no contar con una herramienta que certifique la calidad de sus productos manufacturados. De este modo, se detectó contaminación cruzada en diferentes oportunidades entre estos productos, debido a la inexistencia de la infraestructura requerida para sus respectivas etapas de producción como: traslado de insumos, producción y posterior, empaquetado y despacho.

Esta falencia se evidenció en rotura de viales en el traslado de los insumos y productos intermedios durante el proceso de producción, generando incumplimientos y retrasos en la entrega a los clientes: hospitales y clínicas del país.

De la misma forma, cada operador efectuaba la producción del yoduro de sodio (I-131) y de pertecnetato de sodio (Tc-99m) de forma particular, de acuerdo a sus conocimientos y experiencia. Este punto generaba que la eficiencia del proceso resulte muy variable, en cuanto a los tiempos de fabricación, cantidad de actividad obtenida y reprocesos realizados.

En la Tabla 05, se visualiza que durante el año 2017, se fabricaron 270 lotes de pertecnetato de sodio (Tc-99m), de los 306 programados.

Tabla 05:  
Producción de pertechnetato de sodio Tc-99m (en lotes)

<b>Producción de Tc-99m</b>	<b>2017</b>
Lotes programados	306
Lotes producidos	270
<b>Porcentaje de producción</b>	<b>88.24%</b>

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos

Asimismo, se presentaron oportunidades en las que los productos manufacturados no fueron entregados oportunamente a los clientes, debido a las fluctuaciones en la hora de entrega del producto final a los conductores responsables de la distribución a las clínicas y hospitales.

Por lo anterior, en el año 2017, se obtuvo poco más del 60% de ejecución en la producción de yoduro de sodio (I-131), fabricando 32 de los 52 lotes programados para la producción de yoduro de sodio (I-131). Ver Tabla 06.

Tabla 06:  
Producción de yoduro de sodio I-131 (en lotes)

<b>Producción de I-131</b>	<b>2017</b>
Lotes programados	52
Lotes producidos	32
<b>Porcentaje de producción</b>	<b>61.54%</b>

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos

Además, existen en la Planta de Planta de Producción de Radioisótopos diversos ambientes en los que se fabrican los productos mencionados y laboratorios donde se desarrollan las pruebas de control de calidad. Estos ambientes son llamados áreas limpias, las cuales deben cumplir parámetros en la cantidad de partículas y microorganismos existentes.

Dado que, no se contaban con medios que permitiesen verificar la limpieza y sanitización de estas áreas; alrededor del 80% del total no cumplían con estas especificaciones. Lo cual, generaba serias complicaciones; dado que, de acuerdo a la

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID, este cumplimiento debía ser al 100%, por tratarse de una industria farmacéutica.

Adicionalmente, por normativas legales de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) requería que la Planta de Producción cuente con la certificación en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), siendo este un requisito esencial para continuar con sus operaciones.

De haber continuado en esa situación, no se podría haber asegurado la calidad de los radiofármacos yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m), fabricados en la Planta de Producción de Radioisótopos.

Asimismo, la entrega inoportuna de los productos a los diversos clientes, como hospitales y clínicas en el país, conllevaría a que estos adquirieran sus requerimientos a otros proveedores o lo importen; por ende, la empresa podría ir perdiendo progresivamente su participación en el mercado nacional.

Finalmente, de no dar solución a la problemática identificada, esto acarrearía la no autorización por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para la comercialización del yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m), pudiendo llegar a ocasionar el cierre de la Planta de Producción de Radioisótopos.

Por ello y a fin de dar solución a los problemas indicados, se planteó la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura, herramienta que permitió estandarizar los procesos de producción del yoduro de sodio (I-131) y del pertecnetato de sodio (Tc-99m); así como, asegurar la sanidad de las áreas limpias con las que cuenta la Planta de Producción de Radioisótopos.

## **1.2. Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema General**

¿Cómo influye la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en los productos terminados?

### **1.2.2 Problemas Específicos**

- a) ¿Cómo influye la estandarización del proceso de producción de yoduro de sodio (I-131) en asegurar la entrega de los productos a los clientes?
- b) ¿Cómo influye la estandarización el proceso de producción de tecnecio de sodio (Tc-99m) en asegurar la entrega de los productos a los clientes?
- c) ¿Cómo influye la implementación del procedimiento de limpieza y sanitización en asegurar la sanidad en las áreas limpias?

### 1.3. Importancia y justificación del estudio

#### ✓ Importancia del estudio

“El cáncer es un problema de salud pública a escala mundial, pues así lo demuestran sus tasas de incidencia y mortalidad. En Latinoamérica el cáncer ocupa el tercer lugar de las causas de muerte”. (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2017).

A nivel mundial, de acuerdo a los datos obtenidos por la Agencia Internacional para la investigación del cáncer del Organismo Mundial de la Salud (OMS), en el año 2018 se registraron 18 078 957 nuevos casos de cáncer (Ver Figura 01). De los cuales, los tres primeros lugares fueron ocupados por cáncer de pulmón con 2 093 876, cáncer de mama con 2 088 849 casos y cáncer de colon con 1 849 518. Asimismo, en la Tabla 07 se muestra que el cáncer de tiroides evidenció un total de 567,233 casos en todo el mundo.

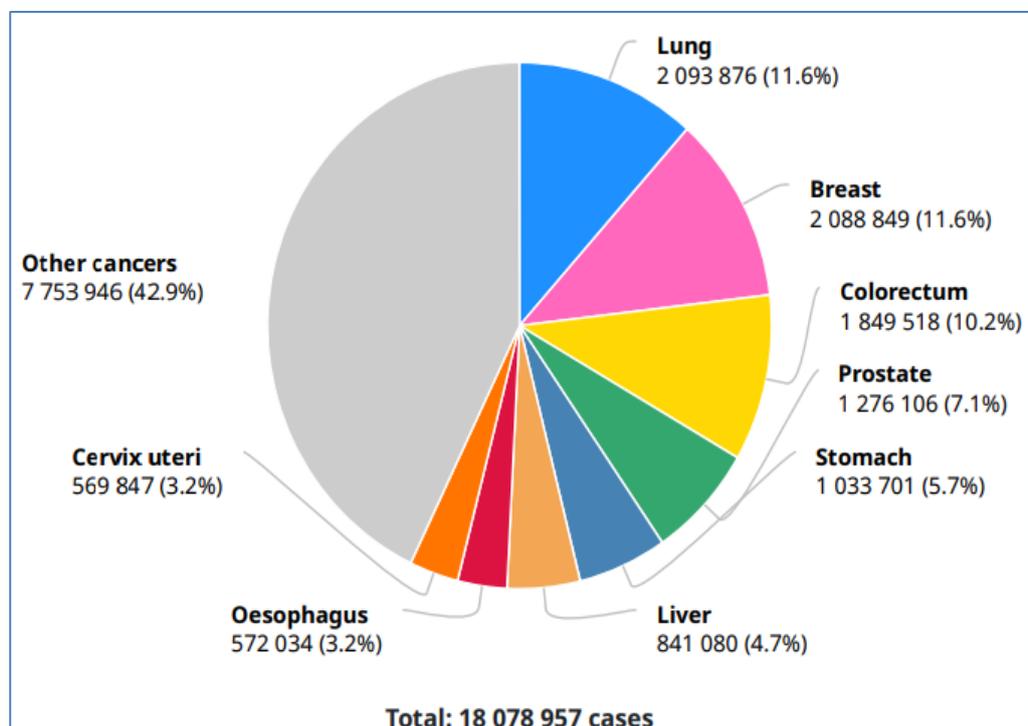


Figura 01 : Porcentaje estimado de casos de cáncer a nivel mundial, ambos sexos, todas las edades

Fuente: World Health Organization - Global Cancer Observatory (2018)

Tabla 07:  
 Número estimado de casos de cáncer a nivel mundial, ambos sexos, todas las edades

Cancer	Number
All cancers	18 078 957
Lung	2 093 876
Breast	2 088 849
Colorectum	1 849 518
Prostate	1 276 106
Stomach	1 033 701
Liver	841 080
Oesophagus	572 034
Cervix uteri	569 847
Thyroid	567 233
Bladder	549 393

Fuente: World Health Organization - Global Cancer Observatory (2018)

De acuerdo a la Figura 02, en los países con mayor número de casos de cáncer durante el año 2018, se tiene a China con 4 285 033, Estados Unidos de América con 2 129 118 e India con 1 157 294 casos.

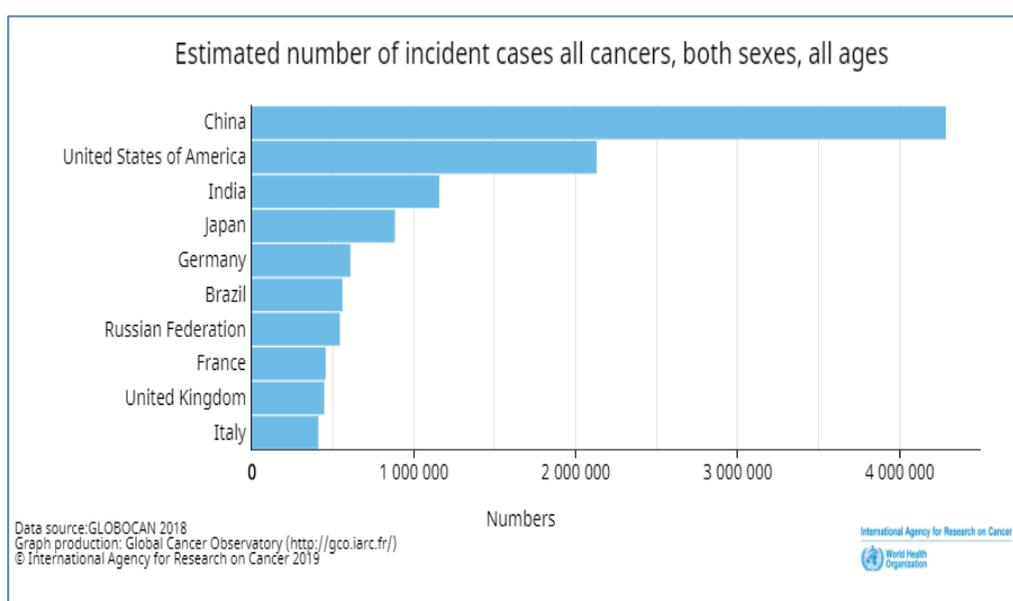


Figura 02: Número estimado de casos de cáncer a nivel mundial, ambos sexos, todas las edades por país

Fuente: World Health Organization - Global Cancer Observatory (2018)

En América del Sur, Brasil es el país que registró mayor cantidad de casos de cáncer en el año 2018 con 559 371; mientras que, el Perú se encontró en cuarto lugar con un total de 66 627 casos. Ver Figura 03.

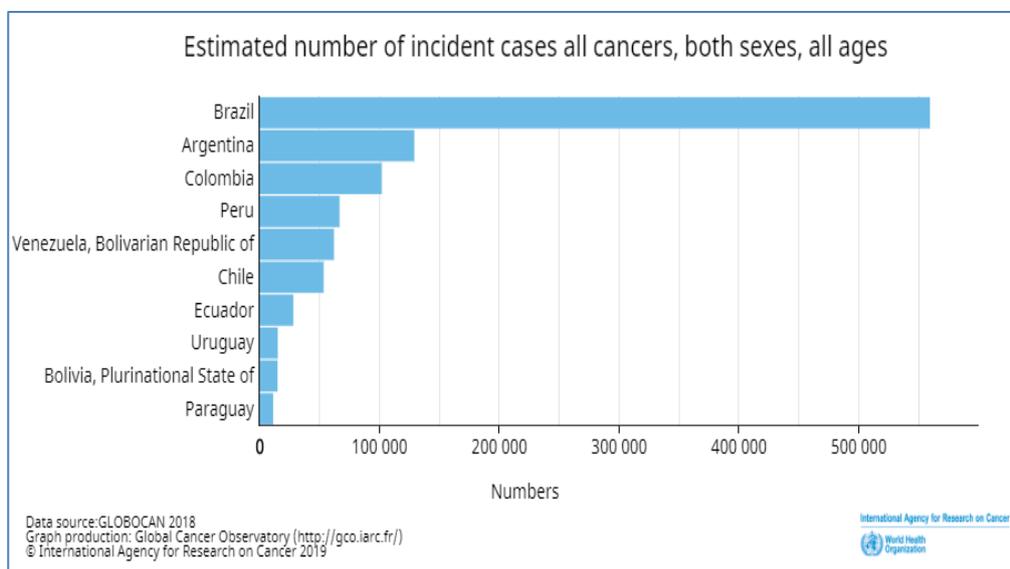


Figura 03: Número estimado de casos de cáncer en Sudamérica, ambos sexos, todas las edades  
Fuente: World Health Organization - Global Cancer Observatory (2018)

Sin embargo, cabe indicar que Uruguay, en el mismo año, presentó la mayor incidencia en la región, teniendo un índice 263.4 de casos de cáncer por cada 100,000 personas. En Perú, este índice fue de 192.6. Ver Figura 04.

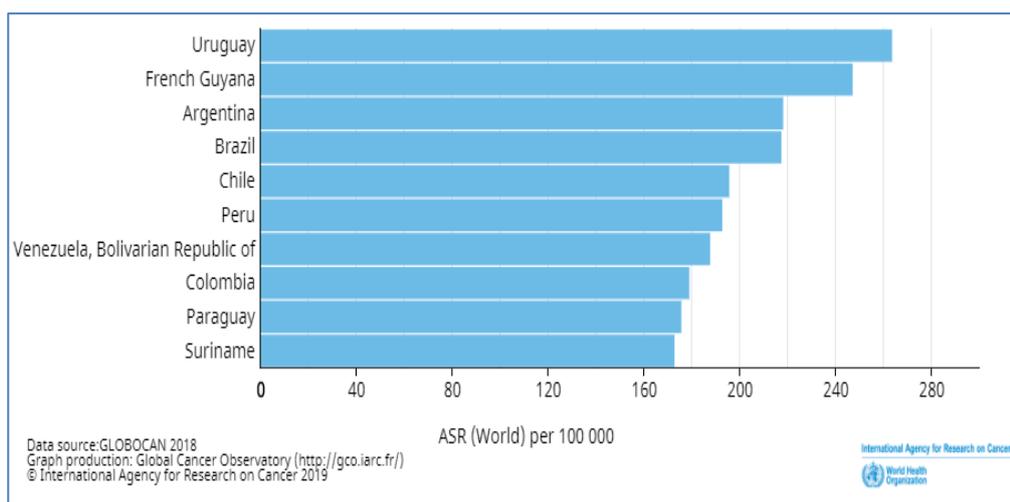


Figura 04: Incidencia de casos de cáncer en Sudamérica, ambos sexos, todas las edades.  
Fuente: World Health Organization - Global Cancer Observatory (2018)

A nivel nacional, de acuerdo a las estadísticas presentadas por la Agencia Internacional para la investigación del cáncer de la Organización Mundial de la Salud (Ver Figura 05), en el año 2018 se presentó un total de 66 627 casos nuevos de cáncer.

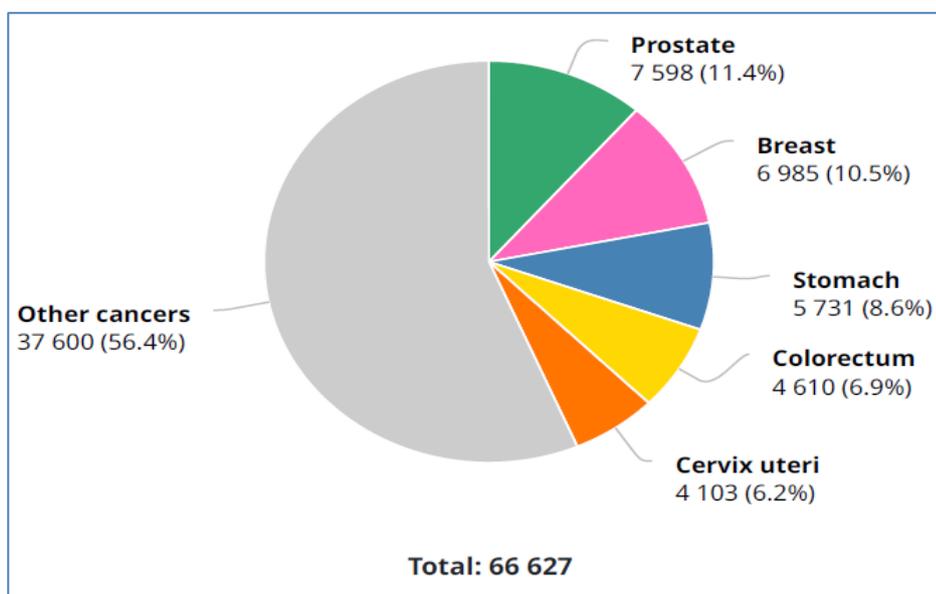


Figura 05: Casos nuevos de cáncer en el año 2018, ambos sexos, todas las edades.  
Fuente: World Health Organization - Global Cancer Observatory (2018)

En la Tabla 08 se puede observar que el cáncer de tiroides se encontró en el noveno lugar, registrando 2 371 casos en el año 2018. Asimismo, en la Figura 06 se muestra que, por cada 100 000 peruanos, 01 fallece producto del cáncer de tiroides.

Tabla 08:  
Incidencia y mortalidad por tipo de cáncer 2018, ambos sexos, todas las edades

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site								
Cancer	New cases				Deaths			
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk
Prostate	7 598	1	12.67	17.21	2 721	3	8.93	9.63
Breast	6 985	2	11.64	6.42	1 858	6	6.10	2.28
Stomach	5 731	3	9.55	5.51	4 606	1	15.12	4.63
Cervix uteri	4 103	4	6.84	3.73	1 836	7	6.03	2.24
Non-Hodgkin lymphoma	3 357	5	5.60	2.35	1 335	11	4.38	1.12
Lung	3 210	6	5.35	3.03	2 844	2	9.33	2.83
Colon	3 096	7	5.16	2.99	1 925	5	6.32	2.14
Leukaemia	2 514	8	4.19	1.34	1 787	8	5.87	1.07
Thyroid	2 371	9	3.95	1.09	358	18	1.18	0.34
Liver	2 317	10	3.86	2.21	2 239	4	7.35	2.14

Fuente World Health Organization - Global Cancer Observatory (2018)

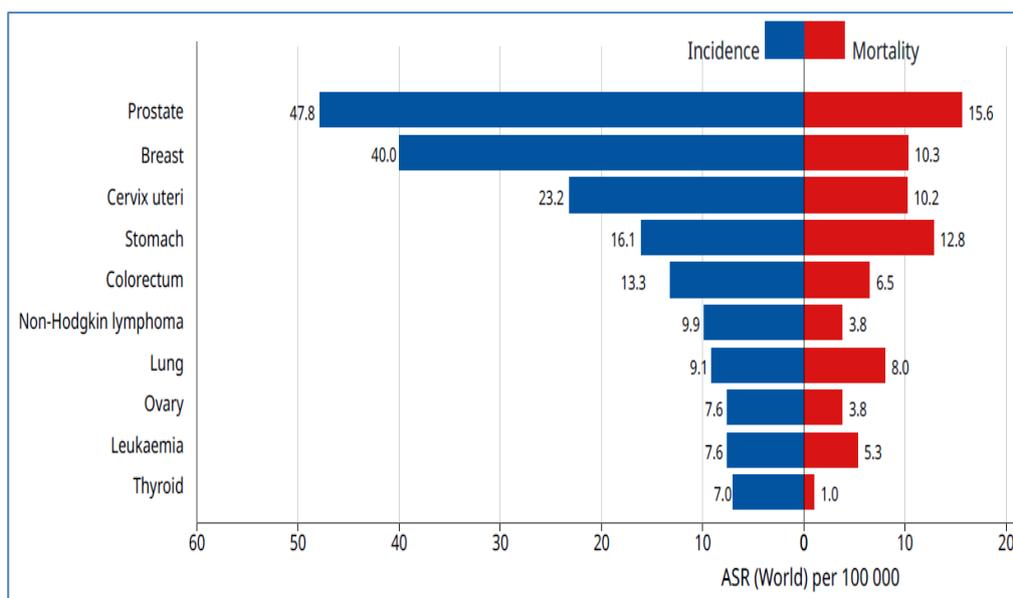


Figura 06: Incidencia y mortalidad por tipo de cáncer 2018, ambos sexos, todas las edades  
Fuente: World Health Organization - Global Cancer Observatory (2018)

A fin de diagnosticar y tratar el cáncer, la demanda de radiofármacos de uso para diagnóstico y terapia aumenta en el mundo alrededor del 10 % cada año en la medida en que los procedimientos de medicina nuclear han pasado a formar parte del arsenal rutinario de diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. El alcance de su uso varía de país en país y es multifactorial. (Cruz, Taylor, & Morín, 2017)

De la realidad nacional, regional y mundial, se hace necesario incrementar la disponibilidad de la población al acceso de radiofármacos que contribuyan al tratamiento y diagnóstico de los diversos tipos de cáncer detectados a nivel mundial.

Por esa razón, y consistente con un crecimiento global en los sistemas de salud, la demanda de radiofármacos de uso diagnóstico y terapéutico aumenta cada año, aun en países en desarrollo, como se puede ver en la Tabla 09. (Cruz, Taylor, & Morín, 2017)

Tabla 09:  
Evolución del mercado de radiofármacos, 2012 – 2017

Región	Año	Cifra (USD)
América del Norte	2012	1,9 miles de millones
	2017	2,7 miles de millones
Europa	2012	1,1 miles de millones
	2017	1,6 miles de millones
Asia– Pacífico	2012	500,8 millones
	2017	824,9 millones

Fuente: Cruz, Taylor, & Morín (2017)

En este escenario, la producción de radiofármacos como el yoduro de sodio (I-131) que contribuye al tratamiento de cáncer de tiroides y del pertecnetato de sodio (Tc-99m) de invaluable aplicación en la obtención de un radiodiagnóstico médico de diferentes órganos se hace imprescindible.

En Perú, desde 1990, se cuenta con la Planta de Producción de Radioisótopos, diseñada y construida con facilidades necesarias para producir radioisótopos primarios, radiofármacos, compuestos marcados y otras sustancias radiactivas a escala industrial y, asimismo, efectuar trabajos de investigación y desarrollo. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2019)

Dicha instalación tiene un promedio de 30 laboratorios, entre ellos los dedicados a la producción de radiofármacos con celdas construidas con ladrillos de plomo de 50 y 100 mm de espesor, garantizando la seguridad de los operadores que realizan los procesos productivos. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2019)

A fin de garantizar la inocuidad de los productos que se elaboran allí, se requirió la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), las cuales son los principios básicos y prácticas generales de higiene en la manipulación, preparación, elaboración, envasado y almacenamiento de productos para el consumo humano, con el objetivo de garantizar que estos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se disminuyan los riesgos inherentes a la producción.

De esta forma, las Buenas Prácticas de Manufactura permiten el aseguramiento de la calidad y se convierten en una herramienta esencial para garantizar productos inocuos para el consumo humano.

En este sentido en la Planta de Producción de Radioisótopos, se implementó las Buenas Prácticas de Manufactura que permitió mejorar la eficiencia, desempeño y confiabilidad operacional, a través de una gestión integrada del aseguramiento de la calidad. Esto con el fin de reducir al mínimo los riesgos de contaminación, a través de procedimientos de saneamiento, buenas prácticas de higiene y manufactura, además de técnicas adecuadas de manipulación en la que está comprometida la responsabilidad y los conocimientos de las personas que intervienen en todo el proceso productivo.

Al contar con las buenas prácticas, se tiene un sistema de información confiable y oportuno sobre las principales variables que afectan el proceso productivo y por ende la calidad del producto. Con esto, la empresa obtiene un aumento en la productividad y un estándar de calidad, para asegurar la inocuidad de sus productos y su posicionamiento en el mercado nacional.

Los beneficiarios directos son las personas pertenecientes a la empresa de estudio, dado que contarán con un sistema que les brindará las herramientas para definir el modo de realizar sus tareas estableciendo vínculos entre los planes estratégicos organizacionales y el trabajo real diario.

Asimismo, teniendo en cuenta la cantidad de pacientes por cáncer de tiroides en el país; es indispensable contar con el yoduro de sodio (I-131), radiofármaco que contribuye al tratamiento de esta enfermedad; cuya producción inocua beneficiará a los pacientes de los hospitales y clínicas, a nivel nacional.

De similar forma, analizando las incidencias a nivel país de los casos de cáncer y considerando lo manifestado por el Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas:

Dentro de las cinco neoplasias más frecuentes se encuentran el cáncer del cuello uterino, el cáncer de la mama y el cáncer de la próstata, órganos accesibles que debido a su ubicación anatómica permiten la detección precoz; por lo cual si se ampliaran los programas de prevención, el volumen de atención de casos de estos cánceres, al igual que el porcentaje de pacientes que llegan en estadios avanzados de la enfermedad disminuirían significativamente. (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2017)

En este contexto, es crucial la producción del pertecnetato de sodio (Tc-99m), radiofármaco que ayuda en el radiodiagnóstico; dado que al ser unido a componentes para radiofármacos y administrados a los pacientes, se localiza en el órgano que se desea estudiar.

Así, por ejemplo, si se administra un Componente para Radiofármaco con afinidad al tejido neuronal, éste se alojará en el cerebro, desde donde emitirá señales, las cuales serán captadas proporcionando imágenes que finalmente servirán para un acertado diagnóstico. Lo mismo ocurrirá con otros órganos como los riñones, hígado, corazón, huesos, tiroides, entre otros. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2019)

## **Justificación del estudio**

### **Justificación Teórica**

Aplicar los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura permitió obtener beneficios a la empresa, a través de la estandarización de los procesos de producción y, la limpieza y sanitización de las áreas limpias.

Esto se debe principalmente al uso de las Buenas Prácticas de Manufactura como herramienta básica para la obtención de productos seguros para el consumo humano, que se centralizan en la higiene y la forma de manipulación, desde el ingreso de materia prima, los productos fuera de especificación y control en el proceso final de envasado y etiquetado.

### **Justificación Metodológica**

A través del presente estudio, se estableció una metodología que permitió determinar la influencia de la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en los productos terminados en una planta de producción de radioisótopos. Dicha metodología sirve como referencia para futuras investigaciones o estudios en diversos tipos de industria.

### **Justificación Práctica**

Mediante la aplicación de las herramientas planteadas y que forman parte de las Buenas Prácticas de Manufactura se mejoró la calidad de los productos manufacturados en la planta de producción de radioisótopos, garantizando la entrega de los productos a los clientes y asegurando la sanidad en las áreas limpias.

### **Justificación Económica**

La implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en la planta de producción de radioisótopos implicó mejorar la calidad de los productos fabricados a través de la disminución de radiofármacos fuera de especificación. Por ende, se consiguió la reducción de costos en mermas y reprocesos, garantizando una mayor cantidad de ingresos económicos.

### **Justificación Social**

Los radiofármacos fabricados en la planta de producción en estudio son dirigidos para el diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de cáncer; por ende, su uso conlleva a contribuir en la mejora de la calidad de vida de la población nacional. En este contexto, implementar las Buenas Prácticas de Manufactura permitió verificar y asegurar la inocuidad de los medicamentos, garantizando un óptimo servicio a los clientes.

### **Justificación Legal**

Se requiere dar estricto cumplimiento a las normativas vigentes en el Perú, de acuerdo a lo señalado por el Ministerio de Salud a través de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID; esto es, contar con la certificación en Buenas Prácticas de Manufactura, toda vez que la implementación de esta herramienta es requisito fundamental para continuar con las operaciones de la planta de producción de radioisótopos.

## **1.4. Delimitación del estudio**

- **Delimitación espacial**

Centro Nuclear, Dirección de Producción, Sub-Dirección de Operación de Planta de Producción de Radioisótopos, Jefatura de Planta de Producción de Radioisótopos, Departamento de Producción, Líneas de producción de yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m).

- **Delimitación temporal**

La investigación abarca los años 2017 y 2018.

- **Delimitación teórica**

Las variables que forman parte de la presente investigación son las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y los productos manufacturados en la planta de producción de radioisótopos; es decir, los radiofármacos yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m).

## **1.5. Objetivos generales y específicos**

### **1.5.1 Objetivo general**

Determinar cómo influye la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en los productos terminados.

### **1.5.2 Objetivos específicos**

- a) Determinar cómo influye la estandarización del proceso de producción de yoduro de sodio (I-131) en asegurar la entrega de los productos a los clientes.
- b) Determinar cómo influye la estandarización del proceso de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m) en asegurar la entrega de los productos a los clientes.
- c) Determinar cómo influye la implementación del procedimiento de limpieza y sanitización en asegurar la sanidad de las áreas limpias.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Marco Histórico**

#### **➤ Buenas Prácticas de Manufactura**

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o Good Manufacturing Practices (GMP) por sus siglas en inglés, nacen de hechos graves y fatales, correspondiente a la ausencia de inocuidad al momento de procesar los alimentos. En Estados Unidos en el año de 1906 iniciaron los primeros antecedentes de BPM gracias a la publicación del libro "La Jungla" de Upton Sinclair, donde se denunciaba las malas prácticas de trabajo en una fábrica frigorífica en Chicago; y algunas muertes causadas por el suministro de suero antitetánico contaminado, lo que produjo que el presidente de la época, aprobara el Acta sobre Drogas y Alimentos, donde se describían temas relacionados con la pureza y prevención de adulterantes en alimentos y fármacos. (Herrera & Ortega, 2015)

Debido a la muerte de un centenar de personas a causa de intoxicaciones con dietilenglicol, en 1938 el concepto de inocuidad fue incorporado en el documento y se difunde el Acta sobre Drogas, Alimentos y Cosméticos. En 1962, frente al informe de los nocivos efectos secundarios causados por la ingesta del medicamento talidomida en mujeres embarazadas, se elabora el primer manual de

Buenas Prácticas de Manufactura realizada por FDA (Food and Drugs Administration), la cual se ha ido modificando año tras año hasta las presentes BPM para toda la cadena de manipulación, producción y envasado de alimentos. (Herrera & Ortega, 2015)

Según Mora (2009) durante los últimos años, el trabajo en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), además de contribuir a mejorar la calidad de los productos farmacéuticos disponibles en el mercado, ha permitido realizar un avance importante en la interpretación conceptual y en la aplicación práctica del verdadero significado del aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica.

En el Perú, la primera normativa en este tema fue la Ley N° 26842 “Ley General de Salud” del 15 de julio de 1997 en cuyo Artículo 56° señala que:

“(…) Para desarrollar sus actividades, las personas naturales o jurídicas que se dedican a la fabricación o almacenamiento de productos farmacéuticos o ejecuten parte de los procesos que éstas comprenden, deben disponer de locales, equipo técnico y de control adecuados y suficientes según lo establece el reglamento. Así mismo, deben ceñirse a las Buenas Prácticas de Manufactura, de Laboratorio y de Almacenamiento recomendadas por la Organización Mundial de la Salud o a las que dicte la Autoridad de Salud de nivel nacional, y a las normas técnicas de fabricación según corresponda.”

De esta ley, se desprende el primer y vigente manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 055-99 SA/DM del 08 de febrero de 1999.

Con fecha 26 de noviembre del 2009, se promulgó la Ley N° 29459 “Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios” en cuyo Artículo N° 22 señala que:

“(…) las personas naturales o jurídicas, públicas y privadas que se dedican para sí o para terceros a la fabricación, la importación,

la distribución, el almacenamiento, la dispensación o el expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios deben cumplir con los requisitos y condiciones sanitarias establecidas en el reglamento respectivo y en las Buenas Prácticas de Manufactura (...)"

A fin de actualizar el manual vigente, se emitió el Decreto Supremo N° 021-2018-SA, Decreto Supremo que modifica el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios del 22 de agosto del 2018, aprobando el nuevo Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, el mismo que tiene como finalidad mejorar la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados por los laboratorios nacionales y extranjeros. Asimismo, este manual tiene como objetivo, regular los requisitos mínimos del ciclo de manufactura de un producto farmacéutico, basados en el riesgo sanitario y la ciencia, orientado hacia la eficacia, eficiencia y mejora continua de los laboratorios farmacéuticos.

#### ➤ **Radiofármacos**

Se dice que Claude Bernard expresó, en el siglo XIX, su inquietud acerca de la necesidad de conocer el curso que siguen las sustancias en los seres vivos mediante la frase “Conoceremos la fisiología cuando podamos seguir paso a paso a una molécula de carbono o de nitrógeno, hacer su historia, describir su viaje en el cuerpo de un perro, desde su entrada hasta su salida”. (Alvárez, 2003)

Pasaron muchos años después de su muerte para que aquella idea de Bernard se volviese realidad, pues en 1943 recibió el premio Nobel de medicina el químico George Hevesy, por haber sido el iniciador del uso de trazadores radiactivos. En 1911, siendo alumno de Ernest Rutherford, éste le asignó el proyecto de separar el plomo radiactivo contenido en un mineral ordinario de plomo,

tarea en la cual no tuvo éxito porque tanto el plomo radiactivo como el estable son el mismo elemento químico. Sin embargo, un poco después, su fracaso se convirtió en triunfo, cuando en 1912 utilizó plomo radiactivo como trazador para estudiar el comportamiento del plomo en un organismo vivo (su descubrimiento fue realizado antes de que se conociera la existencia y la composición de los isótopos). Hevesy también fue el pionero en usar isótopos estables como trazadores, al realizar estudios con deuterio, en 1934, para determinar la vida biológica del agua en el cuerpo humano. (Alvárez, 2003)

El primer ensayo llevado a cabo en el mundo con un trazador radiactivo no está descrito detalladamente en la literatura científica porque, en realidad, se trató de un experimento de Hevesy sobre economía doméstica. Contaba que, siendo estudiante, se alojaba en una casa de huéspedes y, aunque estaba satisfecho con la comida que le preparaba la casera, sospechaba que las sobras se las servía de nuevo, disfrazadas, días después. Como la señora lo negaba, un domingo, en un descuido de ésta, agregó un poquito de plomo del proyecto que investigaba al pastel de carne que ella preparaba, y el miércoles siguiente, mediante un medidor de radiaciones, le demostró la presencia de dicho material en el “soufflé” que le servía en ese momento. (Alvárez, 2003)

En 1926 Hermann Blumgart, en los Estados Unidos, inyectó a un paciente una solución muy diluida de radón para estudiar la circulación sanguínea. El radón es un elemento químicamente inerte y ajeno al organismo. Este ejemplo ilustra que una “marca” puede servir de trazador pero que no es indispensable que un trazador constituya una “marca” de otra especie nuclear. (Alvárez, 2003)

Los esposos Frédéric Joliot e Irene Curie descubrieron en 1934 que podían producir radiactividad artificial mediante irradiación de láminas metálicas delgadas con partículas alfa. Cuando Enrico Fermi, desde Italia, supo de este hallazgo, utilizó neutrones para irradiar diversos elementos químicos puros, con lo cual pudo producir inicialmente 14 “radioelementos”, cifra que aumentó más tarde. Uno de los elementos radiactivos de aquella lista era un isótopo del yodo, el cual, según sus propias palabras, producía “un efecto intenso” en los medidores de radiación y tenía un “periodo de 30 minutos, aproximadamente”. (Alvárez, 2003)

Al enterarse Robley Evans, un físico de los Estados Unidos, de que Fermi había preparado un isótopo radiactivo del yodo, él también decidió producirlo. El primer uso de un elemento radiactivo artificial en medicina data de 1938, cuando Evans y sus colaboradores médicos utilizaron yodo 128 para estudiar en pacientes la función de la tiroides. Con una vida media (periodo en que se desintegra la mitad de la cantidad original del elemento radiactivo) de sólo 25 minutos, era el isótopo del yodo que podía ser preparado mediante los recursos de que disponía, pero su corta vida sólo permite realizar estudios durante periodos relativamente breves y limita su uso a sitios cercanos al lugar de su preparación. Se considera que este estudio señaló el comienzo de la medicina nuclear. (Alvárez, 2003)

Los investigadores que trabajaban con el ciclotrón de la Universidad de California también se interesaron en los trabajos de Fermi, y pronto comenzaron a producir elementos artificiales. Se dice que Joseph Hamilton, quien formaba parte del grupo médico de aquella universidad, no estaba satisfecho con la corta vida media del yodo 128 y, en 1938, le pidió a Glenn Seaborg que le preparara un isótopo del yodo con vida media de alrededor de una semana. (Alvárez, 2003)

Poco después, Seaborg, al “surtir la receta” de Hamilton, le entregó una muestra de yodo 131, cuya vida media es de ocho días. Aquella fue, quizás, la primera vez que se hizo un radioisótopo “a la medida”, según las especificaciones del cliente. Cuando quedó establecida la preparación de isótopos radiactivos artificiales, la utilización de éstos estaba muy limitada por su restringida disponibilidad. Sin embargo, sus aplicaciones se desarrollaron rápidamente a partir de 1946, cuando la Comisión de Energía Atómica de Estados Unidos comenzó a distribuir públicamente materiales radiactivos artificiales, los cuales habían sido tratados hasta entonces como materiales estratégicos. Su producción se efectuaba en los Laboratorios Nacionales de Oak Ridge, cuyas instalaciones fueron construidas en secreto durante la Segunda Guerra Mundial para colaborar en la fabricación de bombas atómicas. Los materiales radiactivos que proporcionaba Oak Ridge eran “radioisótopos primarios”, o sea, formas químicas sencillas. Para ser utilizadas en humanos generalmente debían de ser sometidas a algún proceso de acondicionamiento, por lo que algunas compañías farmacéuticas comenzaron pronto a ocuparse de darles el tratamiento adecuado para convertirlas en sustancias médicas. (Alvárez, 2003)

El uso de trazadores radiactivos en medicina presenta limitaciones relacionadas con la vida física del elemento radiactivo, la vida biológica del trazador (el tiempo que tarda en salir del organismo) y el tipo y la energía de la radiación que emite. Ninguno de los elementos más abundantes en los seres vivos (oxígeno, carbono, hidrógeno y nitrógeno) tiene un isótopo con vida media de duración adecuada y que emita radiación gamma cuya energía pueda medirse eficientemente desde el exterior del cuerpo. Una excepción es el carbono 11, con 20 minutos de vida media; por ello se han desarrollado procedimientos rápidos para producirlo y fabricar con él algunos trazadores. (Alvárez, 2003)

En 1946 Samuel Seidlin publicó en los Estados Unidos un trabajo muy bien realizado, que despertó enorme interés acerca del tratamiento exitoso que aplicó a un paciente con cáncer de tiroides a quien había administrado yodo radiactivo. Este trabajo produjo grandes expectativas, al dársele muy amplia difusión, pues se esperaba que otros elementos radiactivos también curarían diversas enfermedades, como “balas mágicas nucleares”. (Alvárez, 2003)

Sin embargo, ningún isótopo radiactivo ha tenido aplicaciones terapéuticas tan frecuentes como el yodo 131 en forma de yoduro, el cual continúa siendo utilizado con éxito en el tratamiento de hipertiroidismo y de tumores relacionados con la tiroides, aunque todavía queda mucho por hacer en este campo. (Alvárez, 2003)

Debe tenerse presente que, al emplear un material radiactivo como agente terapéutico, éste es administrado en cantidad suficiente para proporcionar determinada dosis de radiación al órgano enfermo, mientras que cuando se utiliza como trazador su efecto no es apreciable, ya que se usa en cantidad muy pequeña. (Alvárez, 2003)

La consideración de medicamento que las disposiciones legales otorgaron a los radiofármacos supuso un cambio radical, para este tipo de productos, sobre todo por la obligación de someterse a un procedimiento de registro que les facultara para poder ser legalmente comercializados y utilizados. La normativa sobre medicamentos establece que ningún medicamento tendrá la consideración de especialidad farmacéutica, ni en consecuencia podrá ser puesto en el mercado como tal, sin la previa autorización sanitaria de la Administración del Estado e inscripción simultánea en el Registro de Especialidades Farmacéuticas. Sin embargo, la situación de los radiofármacos era peculiar cuando se publicó la norma, puesto que llevaban ya

años utilizándose en la mayoría de los países occidentales, muchos estaban descritos en la Farmacopea Europea, y algunos ya contaban con un registro sanitario como medicamento en algunos países europeos. (Cortés-Blanco & Esteban, 2013)

Las primeras regulaciones tendentes a considerar a los radiofármacos como sustancias medicinales surgen en los años sesenta, cuando Bélgica y Gran Bretaña establecen el registro sanitario como condición necesaria para poder llevar a cabo su comercialización y uso. Este requisito fue también asumido, años después, por Dinamarca, Francia, Alemania, Suiza y Suecia. Sin embargo, otros países, entre ellos España, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo y Portugal no los consideraron medicamentos y los eximieron, por tanto, de la necesidad de dicho registro sanitario, mientras que en Holanda se les dio la consideración de productos medicinales pero exentos de registro. (Cortés-Blanco & Esteban, 2013)

Hace algunas décadas no existían muchas modalidades de imágenes, contándose solamente la Radiología y la Medicina Nuclear. Lo que aportaban las imágenes de medicina nuclear, a partir de la detección de la distribución de un radiofármaco, constituía la mayor información a la que se podía sin recurrir a un procedimiento invasivo o a la disección quirúrgica. De la imagen que se lograba con un radiofármaco se desprendían todos los datos posibles; la ubicación de un órgano, su estructura, tamaño, función etc. (Chain & Illanes, 2016)

A partir de los años 90, se utiliza el nombre “imagen molecular” o “funcional” para denominar los métodos de imágenes que exploran procesos bioquímicos y funciones biológicas, in vivo, a nivel celular y molecular. Al igual que en las imágenes estructurales o morfológicas, se emplean energías exploradoras. Estas energías exploradoras (rayos X en la TAC, campos

magnéticos y radiofrecuencia en la RM y rayos gamma en la MN) interactúan con moléculas tisulares; en algunos casos se utilizan además sustancias que permiten estudiar una función en particular y que se denominan genéricamente trazadores. Estos trazadores pueden ser endógenos (pertenecen naturalmente al tejido normal o patológico) o exógenos, y son administrados al paciente. Ejemplo de trazadores endógenos son el oxígeno y el flujo de los líquidos orgánicos; trazadores exógenos son los radiofármacos. Estos modernos métodos de imágenes moleculares o funcionales, exceden el nivel morfológico y cada vez más, muestran el comportamiento funcional de tejidos normales y patológicos. (Chain & Illanes, 2016)

La medicina nuclear desde siempre empleó un método basado en la interacción de un radiofármaco con las células vivas, y las imágenes que se obtenían con las primeras cámaras gamma ya aportaban datos funcionales. Pero es a partir de la aparición de nuevas tecnologías, PET y SPECT, y la producción de nuevos radiofármacos, que se entra en una nueva dimensión que posibilita el acceso al estudio de las funciones celulares, dando un renovado significado a la expresión “imagen molecular”. Y es en el abordaje y la “visualización” de este “espacio” a nivel molecular, donde la medicina nuclear ha cobrado nueva importancia. (Chain & Illanes, 2016)

### ➤ **El inicio de la radiofarmacia en el Perú**

El 11 de mayo de 1939, cuando se promulgó la Ley N° 8892 que establece la creación del “Instituto Nacional del Cáncer”, cuyas primeras actividades se orientan a la prevención y asistencia social anticancerosa, asistencia especializada en sus consultorios externos y de hospitalización, y como centro de estudios y enseñanza superior universitaria sobre cáncer. (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2017)

En aquellas épocas, la palabra cáncer tenía una connotación apocalíptica, ya que generalmente los casos que se presentaban eran muy avanzados y los recursos limitados. Poco se podía hacer para revertir tal panorama epidemiológico. Ello motivó a que el 1° de enero de 1952, al Instituto Nacional del Cáncer se le asigne el nombre de Instituto de Radioterapia, que era la modalidad terapéutica con la cual se obtenían mejores resultados. (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2017)

Debido al avance del conocimiento científico y los logros obtenidos por los primeros oncólogos peruanos, el 19 de mayo de 1952 se promulga un Decreto Supremo mediante el cual se convierte a este nosocomio en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas cuyas siglas fueron INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2017). Ver Figura 07.



Figura 07: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (2017)

En noviembre de 1953 se dictó la Ley N° 12004, mediante la cual se permitía el derecho de explotar las sustancias radiactivas. El 25 de febrero de 1954 se promulgó el Decreto Supremo con el cual se crea la Junta de Control de Sustancia Radiactivas. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2015)

En noviembre de 1955, mediante Decreto Supremo N° 1 se creó la “Junta de Control de Energía Atómica”, la que asume las funciones y obligaciones de lo Junta anterior. Con el mismo Decreto Supremo se crea el “Instituto Superior de Enseñanza de la Energía Nuclear” para impartir enseñanza en todo lo relacionado con la teoría y aplicaciones de la energía nuclear. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2015)

En febrero de 1975, se promulgó el Decreto Ley N° 21094. Ley Orgánica del Sector Energía y Minas, mediante la cual se creó el “Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN)” como Organismo Público Descentralizado de dicho Sector. En julio de 1977, se promulgó el Decreto Ley N° 21875: Ley Orgánica del IPEN y en junio de 1981 se modificó su Ley Orgánica mediante el Decreto Legislativo N° 158. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2015)

En octubre de 1977 se promulgó el Decreto Ley N° 21976, con el cual se declaró de interés y necesidad nacional, la ejecución del Proyecto “Centro Nuclear de Investigaciones del Perú”, destinado a la investigación básica y aplicada de la energía nuclear en el país y sus efectos mediatos en las diversas actividades del desarrollo nacional. El IPEN quedó encargado de la planificación, ejecución, puesta en funcionamiento y administración de dicho proyecto. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2015)

En diciembre de 1988 se inauguró el Centro Nuclear de Huarangal y en mayo de 1989, mediante Resolución Suprema N° 032-89-EM/SG se le denominó “Centro Nuclear Oscar Miró Quesada de la Guerra (RACSO)”. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2015) Ver Figura 08.



Figura 08: Instituto Peruano de Energía Nuclear  
Fuente: Instituto Peruano de Energía Nuclear (2012)

## 2.2. Investigaciones relacionadas con el tema

- Autor: Albán Trujillo, Álvaro (2017). Tesis para optar el grado de maestro en Gestión de Proyectos Socioproductivos. Título: “Las Buenas Prácticas de Manufactura y su impacto en los procesos productivos en la quesera comunal Pímbalo en la comunidad de Pímbalo, Parroquia Simiátug Cantón Guaranda”. Universidad Tecnológica Indoamérica, ECUADOR.  
Fuente: <http://repositorio.uti.edu.ec//handle/123456789/409>  
Recuperado el 04 de febrero del 2019

En dicha tesis se abordó el siguiente problema ¿Las Buenas Prácticas de Manufactura inciden en los procesos productivos en la quesera comunal Pímbalo en la comunidad de Pímbalo, Parroquia Simiátug Cantón Guaranda? Por lo cual, tuvo como objetivo general determinar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura en cada uno de los procesos productivos en la quesera comunal Pímbalo; para ello, se planteó la siguiente hipótesis: Las Buenas Prácticas de Manufactura inciden en los procesos productivos en la quesera comunal Pímbalo en la comunidad de Pímbalo, Parroquia Simiátug Cantón Guaranda. (Albán, 2017)

Como técnicas de recolección de datos, se empleó la observación, diagramación y entrevistas a los trabajadores de la quesera; para lo cual, se utilizó los instrumentos de checklist de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, flujograma de proceso y cuestionario, respectivamente. (Albán, 2017)

Del estudio realizado, se identificó que las áreas internas de producción no se encontraban divididas en zonas según el nivel de higiene que requiere y dependiendo de los riesgos de contaminación de los alimentos. Por ello, el diseño y distribución de las áreas no permitió un adecuado mantenimiento, limpieza y desinfección apropiada, además no se disponía de las facilidades

suficientes para la higiene del personal. Todo lo anterior intervenía directamente en el proceso productivo causando contaminación en los productos terminados, ocasionando su mala calidad y trayendo como consecuencia pérdidas económicas en la quesera. (Albán, 2017)

De la investigación desarrollada en la quesera comunal de Pímbalo se concluyó que ésta no cumple con la normativa de las Buenas Prácticas de Manufactura en cuanto al componente de las instalaciones para el desarrollo adecuado de los procesos de producción del queso mozzarella. (Albán, 2017)

Por ende, se propuso como objetivo, mejorar la infraestructura y equipamiento de la quesera con la finalidad de procesar la materia prima en condiciones adecuadas y cumpliendo las exigencias sanitarias. En base a ello, se realizó un estudio técnico que permita analizar la inversión necesaria para cumplir con el fin propuesto. (Albán, 2017)

La tesis citada sirve como guía para la implementación de un sistema basado en las Buenas Prácticas de Manufactura; dado que, ejemplifica la identificación de las áreas limpias que cumplan las condiciones sanitarias necesarias para la fabricación de los productos. Asimismo, las técnicas e instrumentos empleados para la recolección de datos en dicha tesis sirvieron como referencia para el presente estudio.

- Autor: Calle Naranjo, Galo (2011). Tesis para optar el grado de maestro en Producción Más Limpia. Título: “Aplicación de Buenas Prácticas de Manufactura para el Aseguramiento de la Calidad del Producto en la Industria Alimenticia Trigo de Oro Cía. Ltda.”

Universidad Técnica de Ambato, ECUADOR.

Fuente: <http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/1775>

Recuperado el 04 de febrero del 2019

En la tesis en mención se abarcó el siguiente problema ¿La aplicación de Buenas Prácticas de Manufactura contribuye a cumplir las condiciones sanitarias y ambientales mínimas básicas en la Industria Alimenticia “Trigo de Oro” Cía. Ltda.?, de la ciudad de Ambato; incidiendo significativamente en el aseguramiento de la calidad del producto en el período enero – septiembre del 2011? Por ello, tuvo como objetivo general garantizar los procesos de producción de la Industria Alimenticia “Trigo de Oro” Cía. Ltda., mediante la aplicación del Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura para asegurar la calidad de los productos que fabrica. (Calle, 2011)

Para abordar el problema descrito, se formuló la siguiente hipótesis: La aplicación de Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Alimenticia “Trigo de Oro” Cía. Ltda., incide significativamente en el aseguramiento de la calidad del producto. Asimismo, para la recolección de datos se empleó la observación como técnica a fin de recopilar datos de los procesos defectuosos, y la revisión bibliográfica de normas, procedimientos y políticas de almacenamiento. (Calle, 2011)

La empresa en mención presentaba considerables porcentajes de residuos; por lo cual, se planteó la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura; dado que se llegaba a tener hasta un porcentaje de reprocesos de 3.65% y residuos de 13.27 Kg/día. (Calle, 2011)

Se efectuó un diagnóstico, el cual tuvo como resultado que la compañía “Trigo de oro” no cumplía satisfactoriamente el reglamento de las Buenas Prácticas de Manufactura, en especial la infraestructura de la planta de producción. Por ello, se propuso su rediseño a fin de dar cumplimiento a las condiciones sanitarias y ambientales mínimas básicas para asegurar la calidad del producto. (Calle, 2011)

Como resultado de dicha tesis, se desarrolló un Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para controlar los procesos, buscando elevar la producción y la calidad de los productos elaborados. Asimismo, se consideró la capacidad del personal de la planta; debido a que, ellos se encuentran en contacto directo con los insumos y productos. Por lo cual, se consideraba necesario darles a conocer y sensibilizarlos en los temas relacionados a las Buenas Prácticas de Manufactura. (Calle, 2011)

La tesis citada sirve como referencia para la recopilación de información acerca del estado actual de la gestión en cuanto a las Buenas Prácticas de Manufactura en la empresa de estudio; dado que, muestra resultados de técnicas e instrumentos utilizados para la recolección de datos que posteriormente sirvieron como referencia para la implementación de la metodología planteada.

- Oliva del Cid, José (2011). Tesis para optar el grado de maestro en Gestión de la Calidad con Especialización en Inocuidad de Alimentos. Título: “Elaboración de una guía de Buenas Prácticas de Manufactura para el restaurante central del Irtra Petapa”.

Universidad de San Carlos de Guatemala, GUATEMALA.

Fuente: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2873.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2873.pdf)

Recuperado el 01 de febrero del 2019

En dicha tesis se planteó que uno de los problemas más frecuentes en los restaurantes es la venta de alimentos contaminados, como consecuencia de las malas prácticas durante la obtención, recepción, almacenamiento, preparación y suministro final de los alimentos, afectando así la salud de los consumidores. Por tal razón, el objetivo general de su estudio fue Elaborar una guía de Buenas Prácticas de Manufactura para el Restaurante central del IRTRA (Instituto de Recreación de los Trabajadores) PETAPA. (Oliva del Cid, 2011)

En este trabajo de investigación se realizó un diagnóstico en el área de elaboración de alimentos para determinar los puntos críticos de control en las áreas de proceso, sirviendo como base para elaborar la guía de implementación de Buenas Prácticas de Manufactura. Para la recopilación de información se hizo uso de las entrevistas al personal, determinándose el grado de complejidad con que tenía que realizarse el programa de capacitación. (Oliva del Cid, 2011)

La elaboración de una guía para la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura aplicable a su restaurante central obedeció a la necesidad de aplicar prácticas adecuadas de higiene y sanidad durante el proceso de elaboración de alimentos, a fin de reducir significativamente el riesgo de intoxicaciones en los consumidores y evitar las pérdidas económicas. (Oliva del Cid, 2011)

Se elaboró un diagnóstico del restaurante central, determinando los puntos críticos de control de los procesos de elaboración de alimentos, para definir los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura que deberán reforzarse para evitar la contaminación cruzada de los alimentos. (Oliva del Cid, 2011)

En base a este diagnóstico, se desarrolló una guía, la cual permitió aportar información y orientación a quienes intervienen en el proceso de elaboración de alimentos en todos los niveles operativos, dando a conocer instrucciones precisas y sencillas, para la obtención de alimentos higiénicos y seguros en el restaurante central. Asimismo, se recomendó establecer el seguimiento y control en la implementación de la guía; así como, auditorías para evaluar su grado de cumplimiento. (Oliva del Cid, 2011)

La tesis citada sirvió como referencia para la implementación de la Buenas Prácticas de Manufactura porque brindó información referente a los conceptos y formas de aplicarla en todo tipo de industria. Asimismo, representó un ejemplo en la elaboración de una guía para su respectiva implementación.

- Rodas Espinoza, Sonia (2018). Tesis para optar el grado de doctor en Ingeniería Industrial. Título: “Influencia de la aplicación de Buenas Prácticas de Manufactura, en la calidad del queso tipo fresco, en plantas procesadoras de lácteos en la provincia de Chimborazo, Ecuador”.  
Universidad Nacional de Mayor de San Marcos, PERÚ.  
<http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/9732>  
Recuperado el 22 de febrero del 2019

En la tesis indicada se abordó el problema ¿La aplicación de Buenas Prácticas de Manufactura influye en la calidad del Queso tipo fresco, en Plantas Procesadoras de Lácteos en la Provincia de Chimborazo, Ecuador? Asimismo, tuvo como objetivo general determinar la influencia de la aplicación de Buenas Prácticas de Manufactura en la calidad del Queso de tipo fresco, en Plantas Procesadoras de Lácteos en la Provincia de Chimborazo, Ecuador; presentando como hipótesis: La aplicación de Buenas Prácticas de Manufactura BPM, influyen en la calidad del queso tipo fresco, en las plantas procesadoras de lácteos en la Provincia de Chimborazo, Ecuador. (Rodas, 2018)

Se indicó que uno de los principales problemas de las microempresas lácteas en la provincia de Chimborazo es un alto porcentaje de devoluciones de producto. Por ello, se plantea la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura con miras de obtener dicha certificación y disminuir las devoluciones, obteniendo una mayor cantidad de utilidades para las compañías. (Rodas, 2018)

Para la recolección de datos se empleó la encuesta como técnica y un cuestionario como instrumento. Asimismo, se realizó la medición de las variables de desempeño organizacional y mejora continua e innovación, conformados por (25) ítems cada uno con preguntas cerradas derivadas del desglose de la variable en dimensiones e indicadores, las cuales fueron respondidas de acuerdo a las alternativas de respuesta de la escala nominal y ordinal. (Rodas, 2018)

De los resultados obtenidos se tuvo que la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura influye positivamente en los datos obtenidos en los análisis microbiológicos; por ello, se concluyó en la necesidad de efectuar una revisión y/o modificación periódica del manual de Buenas Prácticas de Manufactura en las micropocesadoras de lácteos y con ella, asegurando una óptima calidad del queso tipo fresco en toda la región. (Rodas, 2018)

La tesis citada sirvió como referencia para sustentar la implementación de la Buenas Prácticas de Manufactura ya que, brindó técnicas e instrumentos que permiten verificar los resultados positivos que se obtienen. Asimismo, permitió contar con un ejemplo de manual de Buenas Prácticas de Manufactura para un determinado tipo de industria.

- Vilches Herrera, Mauricio (2016). Tesis para optar el grado de maestro en Alimentos mención Gestión, Calidad e Inocuidad de los Alimentos. Título: “Diagnóstico de la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en centrales de producción de alimentos de clínicas y hospitales de la región metropolitana”.

Universidad de Chile, CHILE.

Fuente: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/145890>

Recuperado el 22 de febrero del 2019

En dicha tesis se presentó como objetivo diagnosticar el nivel de implementación de las BPM, según el Reglamento Sanitario de los Alimentos de Chile (RSA) y el DS594, en algunas Unidades Centrales de Producción de Alimentos de Clínicas y Hospitales de la Región Metropolitana y realizar una comparación de acuerdo al tipo de administración de cada institución. (Vilches, 2016)

Por lo anterior, se planteó la hipótesis La totalidad de las Unidades Centrales de Producción de Clínicas y Hospitales auditados, cumplen con la implementación de las BPM exigidas en la legislación vigente y requerida por la autoridad sanitaria, por tanto, alcanzan un nivel de cumplimiento del 100% de los parámetros críticos y como mínimo un 70% de los parámetros generales. (Vilches, 2016)

Para efectuar el diagnóstico en mención se desarrolló y validó una lista de chequeo, y se comparó los resultados de las auditorías efectuadas anteriormente en las cinco unidades centrales de producción que formaban parte de este estudio. Cabe indicar que, ninguno de los establecimientos evaluados reportó un nivel de cumplimiento al 100% de lo solicitado en las Buenas Prácticas de Manufactura. (Vilches, 2016)

Asimismo, del estudio realizado solo el 40% de las instituciones auditadas cumplía con el mínimo exigido por la autoridad sanitaria (70%) respecto de la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura; sin embargo, al no cumplir con el 100% de cumplimiento de los parámetros críticos, ninguna aprobó la auditoría. (Vilches, 2016)

Dentro de los aspectos de incumplimiento, los más resaltantes fueron los relacionados a la infraestructura, falta de supervisión, ausencia de procedimientos y registros que otorguen consistencia

al sistema de aseguramiento de la calidad de los alimentos que elaboran en dichas unidades. (Vilches, 2016)

La tesis citada brindó una referencia para el diseño y validación de una herramienta para la evaluación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, la misma que sirvió como referencia para el presente estudio, permitiendo obtener datos iniciales de diagnóstico para la planta de producción de radioisótopos.

- Condori Chiqui, María; Domínguez Huerta, Christian; Torres Cubas, Carlos & Torres Tafur, Johana (2018). Tesis para optar el grado de maestro en Dirección de Operaciones Productivas. Título: “Buenas prácticas en la Elaboración del Pisco en la Región Ica”.

Pontificia Universidad Católica del Perú, PERÚ.

Fuente: <http://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/handle/123456789/13025>

Recuperado el 01 de febrero del 2019

En dicha tesis se presentó como problema de investigación, el identificar las Buenas Prácticas en la industria del Pisco en la región Ica, entendiéndose como Buenas Prácticas de Elaboración a los procedimientos y principios básicos que establecen cómo se debe llevar la elaboración del Pisco, disminuyendo peligros físicos, químicos, y biológicos. Si bien el Instituto Nacional de Calidad afirmó que existe un total de 900 normas técnicas para alimentos, solo cuatro son obligatorias. Ante esta situación, se tiene una legislación peruana que deben cumplir las empresas productoras respecto a la elaboración del Pisco. Además, a pesar que existen estudios sobre el Pisco, estos son genéricos para la investigación que se realiza, y aún no se han realizado estudios respecto a qué BPM se realizan en la fabricación de este producto. (Condori, Domínguez, Torres, & Torres, 2018)

Por lo que, la pregunta principal de investigación fue ¿Cuáles son las Buenas Prácticas en la elaboración que se realizan en las

empresas productoras de Pisco en la región Ica?; teniendo como objetivo principal, Identificar las Buenas Prácticas en la elaboración que se realizan en la industria del Pisco en la región Ica. (Condori, Domínguez, Torres, & Torres, 2018)

Para la recolección de datos se empleó la entrevista estructurada validada por juicio de expertos, la cual se basó en una matriz de consistencia a partir de la cual se estableció la guía de la entrevista preliminar. De forma similar, el análisis de datos se realizó en tres etapas: (a) descubrimiento de datos, (b) organización, codificación y comprensión, y (c) evaluación de sesgos de información recolectada. El rigor de la investigación se efectuó mediante el cumplimiento de los criterios de dependencia y credibilidad. (Condori, Domínguez, Torres, & Torres, 2018)

En las empresas entrevistadas se identificó que, durante la elaboración del Pisco, todas usaban los requisitos indicados en el reglamento de denominación de origen o las normas técnicas peruanas para establecer las especificaciones de su producto terminado. Las buenas prácticas identificadas fueron: (a) controles de parámetros del proceso en la destilación, donde se regula el grado alcohólico y las características organolépticas (i.e., cata); (b) control de temperatura, puesto que genera que el proceso de fermentación sea estable en un rango de temperatura; (c) en el sistema documentario es importante el manejo de procedimientos estandarizados (POES) de cada una de las etapas de la elaboración del Pisco, además de llevar el registro y rotulado que son útiles para la trazabilidad; (d) normas para etiquetado y envasado, como las normas técnicas peruanas, requisitos de la Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA) y normas técnicas internacionales; (e) procesos clave previo al envasado, como la filtración del producto y el lavado de botellas, que es considerado crítico, donde las botellas son nuevas y el uso de botellas prelavadas va facilitar el proceso; (f) controles durante el

envasado, como el control de volumen y la inspección visual al 100% del lote. Una debilidad de las empresas entrevistadas es que no todas manejan POES a pesar de que algunas tenían implementado el sistema de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP). (Condori, Domínguez, Torres, & Torres, 2018)

Asimismo, se identificó que todas las empresas entrevistadas cumplían con los requisitos legales del carnet de sanidad, exámenes médicos periódicos, renovación y revisión de uniformes y equipos de protección personal (EPP). En cuanto a las Buenas Prácticas sobre el personal que interviene en la elaboración del Pisco, se identificó que: (a) brindan capacitación a su personal sobre higiene y equipos, y también cuentan con un plan de capacitación que varía en los intervalos de ejecución; (b) tienen condiciones higiénicas del personal, para lo cual el personal debe contar con uniformes, EPP, baños independientes y/o duchas y debe realizar un adecuado lavado y desinfección de manos; (c) se usa el check list de limpieza diaria para verificar las condiciones higiénicas del personal; y (d) existe seguimiento de personal con restricciones de salud (i.e., personal con enfermedades). (Condori, Domínguez, Torres, & Torres, 2018)

Esta tesis brindó referencia de cómo aplicar las Buenas Prácticas de Manufactura para disminuir los peligros físicos, químicos, y biológicos que puedan afectar al producto final. Asimismo, confirió un marco respecto a los parámetros a evaluar en las áreas de producción, en cumplimiento a las Buenas Prácticas de Manufactura, como temperatura; además del sistema documentario, y el envasado y etiquetado de los productos para su posterior comercialización.

- Villacis Guerrero, Jacqueline (2015). Tesis para optar el grado de maestro en Sistemas de Gestión de Calidad. Título: “Diseño y propuesta de un sistema de inocuidad alimentaria basado en BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) para Destiny Hotel de la Ciudad de Baños”.

Universidad Central del Ecuador, ECUADOR.

Fuente: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/4484>

Recuperado el 22 de febrero del 2019

En la tesis en mención se tocó el problema ¿Qué sistema documental debe desarrollarse para sentar las bases del Sistema de Inocuidad Alimentaria, en Destiny Hotel? Para lo cual, se planteó como objetivo principal, desarrollar la pirámide documental basada en los requerimientos del Decreto Ejecutivo 3253: Buenas Prácticas de Manufactura para Alimentos Procesados, para sentar las bases del sistema de inocuidad alimentaria en Destiny Hotel de la ciudad de Baños. (Villacis, 2015)

Para esta investigación se consideró la hipótesis que la pirámide documental basada en el Decreto Ejecutivo 3253; Reglamento de Buenas Prácticas para Alimentos Procesados permitirá a Destiny Hotel de la ciudad de Baños, sentar las bases del sistema de inocuidad alimentaria. (Villacis, 2015)

El trabajo investigativo se realizó en el área de alimentos de Destiny Hotel, partiendo con una Auditoría de Diagnóstico, la misma que permitió establecer las brechas y la línea base, para desarrollar toda la documentación necesaria y suficiente del Sistema de Inocuidad Alimentaria, basado en las BPM. (Villacis, 2015)

El tipo de investigación que se aplicó fue Cualitativa porque se enmarcó en la solución de un problema y Cuantitativa porque se analizaron, midieron, procesaron y cuantificaron datos desprendidos de diferentes fuentes que intervinieron en la recolección de los mismos. El procesamiento de datos incluyó la observación, depuración, ordenamiento, codificación, tabulación y la representación gráfica. (Villacis, 2015)

Como parte de esta investigación, se desarrolló un Manual de BPM que contiene: POE's, instructivos, check list, registros, planes, programas, planos, memorandos, etc. Todo esto constituyó la pirámide documental, acorde con las necesidades y giro de negocio de la empresa. Asimismo, la pirámide documental desarrollada, está orientada a prevenir la contaminación; que los procesos de limpieza y sanitización se realicen de forma correcta, mediante la validación de los mismos; al manejo higiénico de los alimentos tanto en la manipulación, elaboración, almacenamiento y transporte de la materia prima y productos terminados, además a estandarizar los procesos, para asegurar así la calidad e inocuidad de los productos alimenticios. (Villacis, 2015)

Con la presente tesis se contó con referencias de cómo aplicar normativas legales en una empresa, alineadas a las Buenas Prácticas de Manufactura. Adicionalmente, permitiendo tener ejemplos de procedimientos operativos estandarizados (POE' s) que aseguren un adecuado seguimiento y control de todo el proceso productivo.

- Andrade Albán, Ángel (2015). Tesis para optar el grado de maestro en Gestión de Empresas, mención en Pequeñas y Medianas Empresas. Título: “Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y su incidencia en el consumo de carne de res en los mercados públicos o municipales de la ciudad de Santo Domingo”.

Universidad Central del Ecuador, ECUADOR.

Fuente: <http://repositorio.espe.edu.ec/handle/21000/12228>

Recuperado el 22 de febrero del 2019

Dicha tesis presentó como objetivo general, investigar la incidencia de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en el consumo de carne de res en los mercados públicos o municipales de la ciudad de Santo Domingo, para el mejoramiento de dicho consumo; teniendo en cuenta el problema planteado, la incidencia de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en el consumo de

carne de res en los mercados públicos o municipales de la Ciudad de Santo Domingo. (Andrade, 2015)

Asimismo, se consideró como hipótesis, la limitada aplicación de los principios BPM en la producción y comercialización de la carne de res en los mercados públicos o municipales de la Ciudad de Santo Domingo, sí incide en el consumo de este producto. (Andrade, 2015)

En primer lugar, se realizó el diagnóstico de la situación en la aplicación de las BPM en la línea de producción y comercialización del producto en estudio mediante la ejecución de una visita técnica al Camal Municipal de la Ciudad de Santo Domingo y a sus tres principales mercados públicos o municipales. Durante la visita en mención, se aplicó las técnicas de observación, entrevista/consulta y verificación del cumplimiento de un check list elaborado en base al Decreto 3253 de las BPM ecuatorianas del registro oficial 696 de la Constitución Política de la República del Ecuador. (Andrade, 2015)

Para la prueba de hipótesis se utilizó la prueba de Chi-cuadrado ( $X^2$ ) que permitió determinar si el conjunto de frecuencias observadas se ajustaba a un conjunto de frecuencias esperadas o teóricas. Como solución a la problemática planteada, se elaboró una guía técnica en base al decreto 3253 de las Buenas Prácticas de Manufactura ecuatorianas como propuesta para manejar adecuadamente el faenamiento, almacenamiento, transporte y comercialización de la carne res que se expende en los mercados públicos o municipales de la ciudad de Santo Domingo a fin de garantizar la seguridad alimentaria de sus consumidores y permitir el crecimiento en ventas de sus comerciantes. (Andrade, 2015)

La citada tesis contribuye en dotar de una referencia del diagnóstico en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, teniendo en cuenta aspectos legales de obligatorio cumplimiento. Asimismo, brindó una referencia para la elaboración de una guía y/o manual de las Buenas Prácticas de Manufactura para la presente investigación.

- Mejía Nuila, Amalia; José Rodríguez, Marcelo & Romero Rubio, Gerardo (2012). Tesis para optar el grado de maestro en Gestión de la Calidad. Título: “Mejora de la productividad a través de la implementación de Buenas Prácticas de Manufactura para empresas dedicadas a la elaboración de alimentos para ganado. Empresa modelo: Agroindustrias Buena Vista”.

Universidad Don Bosco, EL SALVADOR.

Fuente: <http://hdl.handle.net/11715/1030>

Recuperado el 22 de febrero del 2019

En esta tesis se abordó como objetivo general, mejorar la productividad de Agroindustrias Buenavista a través de la implementación de Buenas Prácticas de Manufactura. Teniendo en cuenta, que a nivel de El Salvador no existe ninguna guía o reglamento técnico enfocado a la fabricación de productos agrícolas pecuario para el consumo animal, este fue un punto clave que lograría generar valor para todas aquellas empresas que desean mejorar sus procesos productivos, dando un pequeño salto en los niveles de calidad ofrecidos. (Mejía, José, & Romero, 2012)

Como instrumento de medición, se empleó una lista de verificación que permitió evaluar el nivel de madurez respecto a las Buenas Prácticas de Manufactura para la elaboración de alimento para ganado, la información revelada por este instrumento fue de vital importancia, ya que evaluó diferentes puntos, como: salud, seguridad, y bienestar del trabajador, sistema de gestión de calidad, procesos de auditorías, almacenamiento, procesamiento, higiene, transporte, entre otros.

Con el nivel de madurez se pudo conocer claramente el estado en el cual se encontraban los procesos de la compañía. (Mejía, José, & Romero, 2012)

Asimismo, se trabajó con una encuesta a fin de conocer la satisfacción del cliente de Agroindustrias Buena Vista. Para lo cual, se efectuaron entrevistas a los representantes de dicha empresa a fin de tener mayor alcance de las actividades de la empresa. (Mejía, José, & Romero, 2012)

Dentro de las conclusiones, se determinó que la empresa Agroindustrias Buena Vista requiere de planes a mediano y largo plazo para poder mejorar su nivel de madurez respecto al cumplimiento de las BPM; no obstante, a corto plazo puede llegar a percibir mejoras significativas dentro de su proceso de producción, debido a que las causas de los problemas y las oportunidades de mejora señaladas tienen solución práctica y no requieren de un presupuesto elevado. (Mejía, José, & Romero, 2012)

La presente tesis permitió contar con una lista de verificación o check list para la evaluación de los requerimientos que forman parte de las Buenas Prácticas de Manufactura. Dicha lista, además, facilitó tener una referencia para efectuar un diagnóstico certero del nivel de madurez de la empresa respecto al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

- Decker Ayala, Enrique (2016). Tesis para optar el grado de maestro en administración de empresas con mención en Gerencia de la Calidad y Productividad. Título: “Diseño de un plan de gestión de la calidad, basado en las Buenas Prácticas de Manufactura, para la mejora de procesos en la producción de derivados de coco. Caso: Productores de la provincia de Esmeraldas”.

Pontificia Universidad Católica del Ecuador, ECUADOR.

Fuente: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/12950>

Recuperado el 22 de febrero del 2019

Dicha tesis enfocó su análisis en la cocada como elemento principal de la cadena de transformación del coco en la provincia de Esmeraldas. La producción de cocadas que se realizaba allí era de orden artesanal-informal, en términos generales el proceso se regía por la extracción de materia prima mediante métodos rudimentarios, un proceso de cocción al aire libre y un empaçado que no cumplía con patrones de inocuidad; es decir, el problema se centró en las prácticas artesanales con bajo nivel de calidad y productividad en la producción de Cocadas en la provincia de Esmeraldas. (Decker, 2016)

En ese orden, el objetivo general fue diseñar un plan de gestión de la calidad, basado en Buenas Prácticas de Manufactura, para la mejora de procesos en la producción de derivados de coco, enfocado en los productores de la provincia de Esmeraldas. (Decker, 2016)

A través del diagnóstico se pudo identificar que existen Políticas de Estado y de Gobierno tendientes a fortalecer la calidad, la productividad en los procesos productivos industriales y el acceso a mercados para pequeños productores. Por ende, se elaboró un manual de Buenas Prácticas de Manufactura a fin de estructurar una herramienta que posibilite a los productores de cocada, dimensionar los aspectos de instalaciones, equipos y utensilios, personal, materia prima y proceso productivo. (Decker, 2016)

De la tesis mencionada, se destaca la elaboración de un manual de Buenas Prácticas de Manufactura, la misma que sirvió de referencia para el análisis de la presente investigación. Asimismo, la revisión de los patrones de inocuidad empleados en los productos fue un aporte en la evaluación de nuestros parámetros, a fin de garantizar productos aptos para el consumo humano.

### 2.3. Estructura teórica y científica que sustenta el estudio

#### ➤ Medicina Nuclear

La medicina nuclear es uno de los campos más dinámicos en Medicina, es la especialidad médica clínica y de laboratorio que utiliza trazadores radiactivos estables para estudiar los cambios fisiológicos, procesos bioquímicos y celulares para el diagnóstico, la terapia y la investigación. Graham M. (2007) citado en (Pedrozo, Giménez, Velásquez, Galván, & Grossling, 2014)

La Medicina Nuclear es una especialidad que se caracteriza por la utilización de fuentes abiertas de radiación con fines diagnósticos y terapéuticos. La medicina nuclear, es la única especialidad de diagnóstico por imágenes que permite realizar estudios fisiológicos además de morfológicos. En la práctica de la especialidad convergen diversas disciplinas, siendo fundamental un recurso humano capacitado (médicos nucleares, tecnólogos médicos y físicos médicos; entre otros), infraestructura tecnológica, protocolos estandarizados para asegurar una práctica óptima; con cumplimiento de los estándares de calidad y seguridad. Por otra parte, debido al continuo desarrollo de nuevas tecnologías y radiofármacos es perentorio una educación continua de los profesionales. Existe amplia evidencia científica sobre la utilidad de los procedimientos radioisotópicos de Medicina Nuclear en el diagnóstico, seguimiento y terapia de estas patologías; de alta prevalencia en la región. Sin embargo, y muy ligado a la magnitud y distribución del gasto público en salud, la inversión en Medicina Nuclear ha sido limitada. (International Atomic Energy Agency, 2008).

De los conceptos expuestos, se puede evidenciar que la medicina nuclear representa un gran avance en la ciencia, permitiendo mejorar la calidad de vida de los ciudadanos; aplicando los conceptos de la radiactividad en la salud

humana a través del diagnóstico y terapia de los diferentes tipos de cáncer. Asimismo, se debe indicar que esta rama de la medicina requiere de personal capacitado y especializado, además de procedimientos operativos estandarizados que permitan asegurar la calidad de los productos a ser suministrados a los pacientes.

### ➤ **Radiofármacos**

Un radiofármaco es toda sustancia que dentro de su estructura contiene un átomo radiactivo o radionúclido, y que puede ser administrado en seres humanos con fines diagnósticos o terapéuticos, por su forma farmacéutica, y su cantidad y calidad de radiación. (Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, 2015).

Como se puede observar en la Figura 09 los radiofármacos permiten efectuar un adecuado diagnóstico para múltiples dolencias a través de la digitalización de imágenes.

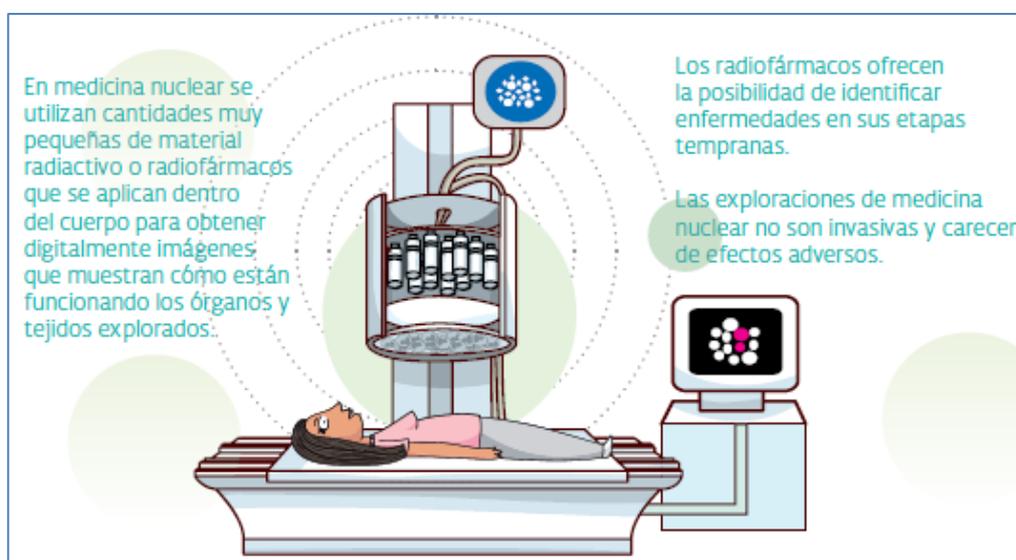


Figura 09: Descripción de radiofármaco  
Fuente: Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (2015)

Los radiofármacos son formulaciones que contienen radionúclidos y son utilizados en el diagnóstico de diferentes enfermedades comunes y en el tratamiento de algunas, incluido el cáncer. Los de

uso diagnóstico permiten registrar la función fisiológica y la actividad metabólica, brindando una información más específica sobre la función o disfunción del órgano o sistema, capacidad que se utiliza también en los procedimientos terapéuticos con radionúclidos. (Cruz, Taylor, & Morín, 2017)

Del concepto anterior, se puede decir que los radiofármacos son de inmensa utilidad para un correcto diagnóstico que permita asegurar la terapia adecuada para las afecciones de cualquier paciente.

Los radiofármacos son medicamentos que han adquirido gran importancia en la práctica clínica por su aplicación con fines diagnósticos y terapéuticos. Contienen una pequeña cantidad de principio activo, conocido como “trazador”, que se marca con un radionúclido haciendo que emitan una dosis de radiación utilizada tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. (Cortés-Blanco & Esteban, 2013)

Desde el punto de vista diagnóstico, la radiación emitida se utiliza para medir su distribución en un compartimento biológico, como indicador de una función fisiológica, o para obtener una imagen gammagráfica de la acumulación del radiofármaco en un órgano diana lo que permite determinar la morfología y/o función de dicho órgano. (Cruz, Taylor, & Morín, 2017)

Los radiofármacos son radiotrazadores utilizados en pequeñas cantidades para componer imágenes de las funciones orgánicas y diagnosticar enfermedades. La radiación que el paciente recibe a través de ellos es muy baja y no invasiva y se considera segura. Sus emisiones pueden detectarse con precisión y producen imágenes útiles con fines de diagnóstico. (Dixit, 2014)

Los radioisótopos y los radiofármacos contribuyen considerablemente a mejorar la atención de salud humana. En los

últimos años se ha registrado un aumento a escala mundial del número de procedimientos médicos relacionados con el uso de isótopos, y con él, un aumento proporcionado del número de procedimientos que requieren isótopos distintos, por ejemplo, en la medicina nuclear con fines de diagnóstico y con fines de terapia con radiofármacos marcados con radionucleidos emisores beta. En el mundo hay más de sesenta reactores de investigación que desempeñan una función primordial en la producción de radioisótopos médicos y se están construyendo al menos once reactores o se ha previsto su construcción en varios países. En América Latina hay cuatro países que cuentan con reactores de investigación que producen radionucleidos que se utilizan en la preparación de radiofármacos. (International Atomic Energy Agency, 2008)

Como se puede leer en los párrafos anteriores, la existencia de reactores de investigación contribuye a efectuar las actividades de irradiación para contar con radioisótopos, los cuales finalmente se convertirán en radiofármacos, como se puede observar en la Figura 10 . Estos productos, a través de diversos controles de calidad, quedarán aptos para el consumo humano en sus diversas presentaciones.



Figura 10: Producción de radiofármacos  
Fuente: Instituto Peruano de Energía Nuclear (2019)

Al mantenerse los mismos requisitos regulatorios para los radiofármacos que para los fármacos convencionales da lugar a que

las firmas productoras evalúen con cuidado las inversiones y la recuperación de estas. El mercado de radiofármacos es especializado y no llega a competir con el de otros fármacos de uso necesariamente más extendido. Se insiste, por la experiencia adquirida, en que los tiempos de otorgamiento de registro se acorten y se revisen determinados requisitos que se consideran demasiado rígidos para el caso de los radiofármacos, en particular para los de uso diagnóstico. (Cruz, 2012)

### ➤ **Buenas Prácticas de Manufactura**

Las Buenas Prácticas de Manufactura son un conjunto de principios y recomendaciones técnicas que se aplican en el procesamiento de alimentos para garantizar su inocuidad y su aptitud, y para evitar su adulteración. También se les conoce como las “Buenas Prácticas de Elaboración” (BPE) o las “Buenas Prácticas de Fabricación” (BPF). (Díaz, 2009)

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), son un conjunto de normas genéricas que buscan asegurar los procesos de producción y aconsejan metodologías para mantener el control de los factores que causan variantes en los productos; (recursos humanos, procedimientos, maquinaria y equipos, materias primas y procesos administrativos) que influyen sobre la calidad de los mismos. Estas normas ayudan a que las variantes influyan lo menos posible sobre la calidad de los productos, presentando formas preventivas de control de los procesos, eliminando el control tradicional de personas. (Palma, 2003)

Son regulaciones promulgadas y puestas en vigencia por el gobierno, en relación con las prácticas de procesamiento, saneamiento y seguridad en la manufactura de la industria de alimentos. (Flores, 2005)

Garantizan que los productos cumplan satisfactoriamente los requerimientos de calidad y necesidades del cliente, puesto que se relacionan con las condiciones de instalaciones y procedimientos establecidos para todos los procesos de producción y control de alimentos, bebidas y productos afines, con el objeto de garantizar la calidad e inocuidad de dichos productos, según normas aceptadas internacionalmente. (Flores, 2005)

Se basan en la no alteración de los productos, es una herramienta básica para la obtención de productos seguros para el consumo humano, que se centralizan en la higiene y forma de manipulación. (Flores, 2005)

Son los principios básicos y prácticas generales de higiene en la manipulación, preparación, elaboración, envasado, almacenamiento, transporte y distribución de alimentos para consumo humano, con el objeto de garantizar que los productos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se disminuyan los riesgos inherentes a la producción. (Ibarguen & Duque, 2012)

Las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen un conjunto de normas mínimas para la correcta fabricación de productos Farmacéuticos, y establecen los estándares que deben ser observados por la industria farmacéutica para la fabricación de sus productos, de manera que puedan satisfacer los criterios de calidad requeridos, a fin de cautelar la salud de la población usuaria. (Dirección General de Medicamentos, 1999)

Las sustancias farmacéuticas son biológicamente activas y pueden causar también, en grado variable, efectos indeseables. El riesgo de reacciones graves y de fracaso terapéutico se acentúa cuando los productos son de calidad inferior o se administran incorrectamente. Para evitar ello, la elaboración, envasado y comercialización de productos debe sujetarse a las normas aceptadas

internacionalmente, comúnmente conocidas como “Buenas Prácticas de Manufacturas”, (BPM). (Dirección General de Medicamentos, 1999)

Las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a los requerimientos del Registro Sanitario. Tiene por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases). (Dirección General de Medicamentos, 1999)

De las definiciones anteriores, se concluye que las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son recomendaciones que se aplican en diversos tipos de industria a fin de asegurar la inocuidad de sus productos, a través del control de los componentes que intervienen en la producción: personal, maquinaria, insumos, procedimientos, entre otros.

Por lo cual, las BPM abarcan todas las fases del proceso productivo manipulación, preparación, elaboración, envasado, almacenamiento, transporte y distribución. Asimismo, a partir de las definiciones brindadas líneas arriba se puede inferir que las Buenas Prácticas de Manufactura son normas referenciales que permiten asegurar la calidad de los productos elaborados y, por ende, garantizar la satisfacción de los clientes.

## ➤ Aspectos que forman parte de las BPM

### **Organización y personal**

La consistencia en la calidad de un producto depende de quien lo produce. Cada integrante del proceso productivo debe tener el conocimiento y el adiestramiento necesarios para realizar la tarea que tiene asignada. El trabajo en condiciones asépticas requiere buenas prácticas de higiene por parte de los operadores, teniendo en cuenta que con frecuencia los radiofármacos no son sometidos a esterilización final por vapor. Ropa especial, guantes, zapatos, cubre cabezas, ambiente limpio, conducta apropiada en el recinto de producción. (Cruz, 2012)

Debido a que el personal es parte fundamental dentro del proceso productivo, se debe asegurar que sus acciones estén dentro de los lineamientos sobre Buenas Prácticas de Manufactura de la empresa. Se aconseja que todas las personas que manipulen alimentos reciban capacitación sobre “Hábitos y manipulación higiénica”. Ésta es responsabilidad de la empresa y debe ser adecuada y continua. (Flores, 2005)

Tal y como se menciona en los párrafos anteriores, el equipo humano es fundamental para el sostenimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura en cualquier tipo de industria. Por ende, es fundamental contar con personal sensibilizado en los procedimientos operativos estandarizados que permitan garantizar la inocuidad de los productos fabricados.

### **Edificio e instalaciones**

Como regla son funciones del volumen y la nomenclatura de producción. En cualquier caso, se debe disponer de locales especialmente diseñados para evitar contaminación cruzada y garantizar que el flujo de materiales tenga un ordenamiento lógico.

Lo más crítico es el control de partículas viables y no viables en las áreas de fabricación, fundamentalmente aquellas destinadas al procesamiento aséptico. Los puntos más vulnerables donde se exponen envases o materiales estériles debe ser clase 100, y monitoreadas con frecuencia para asegurar que se cumplan las especificaciones requeridas. Las instalaciones se deben mantener en condiciones higiénicas adecuadas, por medio de limpieza rutinaria y controladas por monitoreo continuo. (Cruz, 2012)

### **Producción y procesos productivos**

Para los flujos de producción se parte de un enfoque que busca reducir al mínimo el riesgo de contaminación microbiana de los radiofármacos durante su fabricación. Para ello el proceso se diseña de modo que las etapas donde no se emplee material radiactivo tengan un peso específico muy alto dentro del flujo tecnológico y que, de esta forma, se minimicen las etapas que conlleven el uso de material radiactivo y, por tanto, el trabajo en instalaciones que no siempre cumplen con la clasificación establecida desde el punto de vista farmacéutico. Este enfoque ha demostrado ser pertinente, dado que el mercado no es grande y, por tanto, tampoco los recursos financieros disponibles. (Cruz, 2012)

Los métodos o procedimientos a utilizarse dentro de la planta, los fija cada empresa en función de la naturaleza de su producción y de su estructura organizacional. Los mismos deben describir detalladamente operaciones, precauciones y medidas a aplicar en las diferentes actividades productivas. Los procesos usados en manufactura deben ser verificados documentalmente y validados antes de la puesta del producto en el mercado. (Flores, 2005)

## **Equipamiento**

Existe un rango de equipos vinculados a los procesos productivos, algunos específicos para la producción de radiofármacos. Se debe contar con procedimientos orientados a asegurar que cada equipo sea apropiado para su uso, fácil de operar y confiable. Se establece un programa de validación de acuerdo con las regulaciones nacionales, que se aplica fundamentalmente al equipamiento crítico. Una producción consistente y la calidad del producto van a depender de la confiabilidad y funcionamiento estable del equipamiento, lo que obliga a su validación durante la instalación y puesta en marcha, así como posteriormente a intervalos regulares. En las normativas internas se debe consignar cuando, por quién y cómo se debe efectuar la validación y registrar los resultados. Asimismo, se tiene en cuenta el mantenimiento preventivo, la disposición de reservas de repuestos críticos, un protocolo de limpieza asociado al equipo y su uso. Los mantenimientos de todo tipo y la disposición de piezas de repuesto, constituyen un factor crítico que ha requerido de atención permanente en busca de alternativas viables, como la fabricación por medios propios. (Cruz, 2012)

En cuanto a la estructura del establecimiento, los equipos y los utensilios para la manipulación de alimentos, deben ser de un material que no transmita sustancias tóxicas, olores, ni sabores. Las superficies de trabajo no deben tener hoyos, ni grietas. Se recomienda evitar el uso de maderas y de productos que puedan corroerse, y se aconseja como material adecuado acero inoxidable. (Flores, 2005)

Las plantas de producción deben considerar un programa de validación de todo el equipamiento con el que cuenta a fin de garantizar la confiabilidad de los datos emitidos por estos. Asimismo, se debe contar con un programa de calibración y mantenimiento preventivo que garantice su disponibilidad y operatividad.

## **Componentes, envases y embalajes**

La calidad del producto está directamente relacionada con los materiales que lo integran o que pueden entrar en contacto con el: ingredientes activos, vehículos, bulbos, tapones. De acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), se debe disponer de procedimientos escritos con las especificaciones, compra, ensayos de aceptación, etiquetado, embalaje, almacenamiento y uso de estos insumos. Se consideran por separado a los efectos de un mayor rigor de atención. La baja concentración del componente activo en los radiofármacos obliga a seleccionar contenedores que no adsorban el producto radiactivo o interactúen con él, disminuyendo su pureza radioquímica. (Cruz, 2012)

Para asegurarnos que nuestro producto sea seguro, debemos comenzar por verificar que las materias primas usadas estén en condiciones que aseguren la protección contra contaminantes (físicos, químicos y biológicos). Por otro lado, es importante que sean almacenadas según su origen, y separadas de los productos terminados, como también de sustancias tóxicas (plaguicidas, solventes u otras sustancias), a manera de impedir la contaminación cruzada. Además, deben tenerse en cuentas las condiciones óptimas de almacenamiento como temperatura, humedad, ventilación e iluminación. (Flores, 2005)

## **Documentación**

El registro del cumplimiento de la calidad del producto y de su control, de todo lo que tiene lugar en el proceso productivo es parte esencial del aseguramiento de la calidad. Lo que no se registra es como si no hubiera ocurrido, hay que hacer lo que está escrito y registrar todo lo que se hace. (Cruz, 2012)

## **Validación**

Constituye una evaluación crítica del proceso de fabricación, entendido este como todas las operaciones que comprenden la adquisición de materias primas, materiales e insumos, producción, control de la calidad, liberación, almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos y los controles relacionados con estas operaciones. De esa manera la validación es la acción documentada que demuestra que todo procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema realmente brinda los resultados esperados. Se trata pues, de un estudio sistemático para demostrar que el proceso dará lugar de manera consistente a los mismos resultados. Debe ser visto como un componente del diseño de la calidad del producto, diferente a los ensayos de calidad o la aprobación de las materias primas. (Cruz, 2012)

La validación representa un punto crítico dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura, dado que representa una herramienta a través de la cual se puede comprobar cada componente que interviene en la cadena del proceso productivo, garantizando que cumpla los parámetros y características necesarias.

## **Controles de laboratorio**

Se refiere al establecimiento de especificaciones apropiadas, estándares de operación y metódicas, así como su control. Cada lote de producción de radiofármacos es controlado desde el punto de vista de estándares establecidos de pureza radionuclídica, química y radioquímica, entre otros parámetros específicos de cada producto, como puede ser el tamaño de partículas. Los ensayos de esterilidad y pirógenos se llevan a cabo en el menor tiempo posible. Antes de liberar el lote se revisan los registros de producción, el análisis de las materias primas y otros factores que indiquen que los resultados están en conformidad con los requisitos establecidos. (Cruz, 2012)

## ➤ **Proceso de producción de yoduro de sodio I-131**

El proceso productivo utiliza recursos ya sea materia prima, maquinarias, mano de obra, tecnología, entre otros, entonces podemos decir que un conjunto de actividades y operaciones planificadas, porque de ello dependerá la calidad de elaboración de un servicio o producto y obtener como resultado final satisfacer las necesidades de los clientes (Fúquene, 2007)

Kalpakjian y Schmid (2002) la manufactura derivada del latín manu factus (hecho a mano), podemos decir, es la fabricación de productos a través de materias primas por medio de procesos, operaciones y maquinarias, con la ayuda de un plan de actividades realizadas por la organización que deben ser evaluadas de manera constante a fin de alcanzar productividad y calidad. (Kalpakjian & Schmid, 2002)

El yoduro de sodio 131 radiactivo, en forma de yodo, es un radiofármaco de uso común en el tratamiento del cáncer de tiroides, puesto que los científicos han determinado que prácticamente todo el yodo de la sangre se acumula en la glándula tiroides. Esto significa que, cuando un médico administra una dosis de yoduro de sodio 131, la tiroides absorbe casi todo el fármaco y el resto del organismo no experimenta prácticamente ningún efecto. Una vez absorbida en la tiroides, la alta dosis de yodo radiactivo emite una radiación que destruye las células de la glándula y, de esa forma, las células cancerosas. No existe una terapia convencional que pueda reemplazar el uso del yoduro de sodio 131 para el tratamiento de los cánceres de tiroides o de la hiperactividad de la glándula. (Jawerth, 2014)

El mecanismo de acción y el efecto terapéutico del Iodo 131, está basado en una de las funciones normales de la glándula tiroides, que es la acumulación y la retención del yodo para la síntesis de las

hormonas tiroideas. El Iodo 131 puede concentrarse en el cáncer tiroideo papilar o folicular y en sus metástasis, pero en menor extensión que en el tejido tiroideo normal. Cuando se aplica oralmente una dosis alta de Ioduro de sodio I 131, es posible dañar selectivamente o destruir el tejido tiroideo, siendo así útil en el tratamiento del hipertiroidismo o del carcinoma de tiroides. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2018)

Este radiofármaco es fácilmente absorbido por el tracto gastrointestinal, concentrándose selectivamente en la tiroides donde se une a los residuos tirosilos de la tiroglobulina. También se concentra - pero no se une a proteínas - en el plexo coroideo, en la mucosa gástrica y nasal, y en las glándulas salivales y mamarias. El remanente se distribuye dentro del fluido extracelular. La acción terapéutica se manifiesta en aproximadamente 2 a 4 semanas. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2018)

De las definiciones presentadas, se puede inferir que el proceso productivo del ioduro de sodio (I-131) tiene como fin, obtener el radiofármaco para el tratamiento del cáncer de tiroides, el cual puede ser inyectado, ingerido o inhalado, siendo incorporado a los tejidos del paciente hasta que decaiga o sea eliminado del cuerpo a través de varias vías, como por ejemplo la urinaria, la digestiva, etc.

➤ **Proceso de producción de pertecnetato de sodio Tc-99m**

Desde hace cuatro décadas el  $^{99m}\text{Tc}$  es el radionúclido de elección para la preparación de una amplia variedad de radiofármacos debido a sus favorables características químicas y radioquímicas. En la presente comunicación se pretende mostrar los avances realizados en los últimos años en la utilización de los radiofármacos tecneciados presentando a título de ejemplos algunas sustancias marcadas con este radionúclido estudiadas con objeto de mejorar las propiedades de los radiofármacos ya

conocidos o bien posibilitar la realización de nuevas exploraciones. (Moreno, 2011)

El Tecnecio 99 metastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ), es el radionúclido de elección para marcar una amplia variedad de sustancias, gracias a sus favorables propiedades químicas. Se produce naturalmente a partir del  $^{99}\text{Mo}$ , de manera que los tiempos de semidesintegración de ambos son adecuados para que se establezca entre ellos un equilibrio transitorio. Tal situación se aprovecha en los generadores de Tecnecio, que básicamente consisten en una columna cromatográfica rellena de alúmina, sobre la cual se encuentran adsorbidos ambos radionúclidos, y de la que puede extraerse selectivamente el Tecnecio, por elución con disolución salina fisiológica. (Moreno, 2011)

Como resultado se obtiene una disolución isotónica, apirógena y estéril de Pertecnetato sódico ( $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ ). La fórmula de esta sustancia recuerda la del Permanganato (lo cual no es sorprendente, ya que el Tecnecio ocupa, en el sistema periódico, la casilla inmediatamente inferior al Manganeso) y ello nos indica que posee un elevado carácter oxidante con posibilidad de reducción del Tecnecio hasta diversos estados de oxidación, lo cual le hace apto para formar compuestos con sustancias muy diversas: HIDA, DMSA, DTPA, MAA, MAG3, ECD, etc. (Moreno, 2011)

Luego de su administración endovenosa, el pertecnetato de sodio  $\text{Tc }^{99m}$  se une a la albúmina sérica, permaneciendo en el espacio intravascular el tiempo suficiente para permitir la evaluación del flujo sanguíneo corporal, incluyendo el cerebral. También permite la evaluación del pool sanguíneo cardiaco y de los grandes vasos. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2018)

El pertecnetato de sodio  $\text{Tc }^{99m}$  permite evaluar desórdenes cerebrales, aunque no se conoce con precisión el mecanismo

mediante el cual se acumula en las áreas anormales cerebrales. Parece ser que su acumulación está relacionada a cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2018)

El Tc 99m puede unirse a los hematíes previamente sensibilizados con el ion estañoso. Mediante esta “marcación in vivo” de los hematíes, del 70 al 80% de la actividad administrada permanece en el pool sanguíneo, permitiendo la obtención de imágenes de las cámaras cardíacas y de los sitios de sangrado gastrointestinal activos o intermitentes. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2018)

El pertecnetato de sodio Tc 99m está indicado a la obtención de imágenes de pool sanguíneo, especialmente en angiografía radionucleídica. Mediante la angiografía radionucleídica cerebral, se pueden detectar tumores primarios de cerebro, metástasis cerebral, así como evaluar enfermedades cerebro vasculares, localizar malformaciones arteriovenosas, detectar daño intracraneal debido a trauma, localizar abscesos intra-craneales y monitorear a pacientes con enfermedades intracraneales. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2018)

El pertecnetato de sodio Tc 99m es empleado para la marcación, y sea “in vitro” o “in vivo”, de los hematíes tratados previamente con iones estañosos, lo que resulta útil para la obtención de imágenes del pool sanguíneo cardíaco, lo que permite evaluar la función cardíaca, incluyendo la medición de la salida cardíaca, la fracción de eyección y la motilidad de la pared cardíaca. También es útil para evaluar a pacientes con sospecha de hemorragia gastrointestinal, permitiendo la detección del lugar y la cantidad de hemorragia. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2018)

Con los párrafos anteriores, se evidencia que el pertecnetato de sodio (Tc-99m) es el radiofármaco más versátil debido a sus múltiples usos en la medicina nuclear; el mismo que al ser unido a diversos tipos de componentes, permite el radiodiagnóstico de tumores en diferentes órganos del cuerpo humano.

➤ **Procedimientos operativos estandarizados**

Los procedimientos de operación estándar son aquellos documentos donde se contemplan las instrucciones específicas de la actividad o función que se detalla en las Buenas Prácticas de Manejo (por ejemplo, instrucciones de uso de equipo, de trabajo, al operador, pruebas de laboratorio, instrucciones de mezclas, todas ellas relacionadas con la sanidad del producto). Los procedimientos de operación estándar pueden variar considerablemente en cuanto formato, contenido, estructura y conformación. Estos procedimientos se tienen que elaborar como su nombre lo indica de acuerdo a un procedimiento y deben estar ordenados, numerados y autorizados por los jefes correspondientes. Ontiveros (2004) citado en (Osuna, Morales, & Alvarez, 2007).

El grupo completo de procedimientos de operación estándar debe estar localizado en un lugar accesible para todos los empleados. (Osuna, Morales, & Alvarez, 2007)

Los procedimientos de operación estándar pertinentes a las instrucciones de trabajo o requerimientos deben estar disponibles en todos los puntos de uso. Se debe mantener una lista de distribución indicando quien es el responsable de mantener una copia del grupo completo de procedimientos de operación estándar únicos, y quien es responsable de las copias de los procedimientos de operación estándar individuales, los cuales son empleados en los puntos de uso. (Osuna, Morales, & Alvarez, 2007)

También es responsable del uso, control y retiro de todos los procedimientos de operación estándar y solicitar todas las copias de los mismos. (Osuna, Morales, & Alvarez, 2007)

Los procedimientos de operación estándar permiten uniformizar las tareas y actividades que forman parte de un proceso productivo, minimizando la influencia de factores internos y externos que puedan afectar y/o alterar las características de los productos manufacturados.

### ➤ **Estandarización Procedimiento de limpieza y sanitización**

#### ❖ **Limpieza**

“La limpieza es el proceso o la operación de eliminación de residuos de alimentos u otras materias extrañas o indeseables.” (Astudillo, 2015)

Los procedimientos de limpieza y desinfección deben satisfacer las necesidades particulares del proceso y del producto de que se trate. Cada establecimiento debe tener por escrito todos los procedimientos, incluyendo los agentes y sustancias utilizadas así como las concentraciones o formas de uso y los equipos e implementos requeridos para efectuar las operaciones y periodicidad de limpieza y desinfección (Bolívar & Rodríguez, 2009).

Según Cumplido, A. (2014) citado en (Rezquellah, 2015) en la industria farmacéutica se utilizan tres tipos principales de limpieza: manual, semiautomática o totalmente automática.

#### **Limpieza manual**

Este tipo de limpieza se puede definir como la aplicación de una acción mecánica por parte de un operario que usa herramientas y productos de limpieza para limpiar una superficie o equipo. El

resultado obtenido después de la limpieza, depende directamente de la correcta aplicación y el seguimiento estricto de los procedimientos de limpieza establecidos. (Rezquellah, 2015)

El ajuste de los parámetros de control (presión, concentración, temperatura, tiempo...) es responsabilidad exclusiva del operario, por tanto, depende mucho de las habilidades del operario y de su formación. (Rezquellah, 2015)

“La principal ventaja de este tipo de limpieza se dirige a las áreas críticas del material que son de difícil acceso con otros tipos de limpieza. El principal inconveniente es la falta de reproducibilidad del método.” (Rezquellah, 2015)

### **Limpieza semiautomática**

Este tipo de limpieza se puede definir como la secuencia de operaciones tanto manuales como automáticas. La limpieza se efectúa sin desmontar el equipo y la intervención del personal es pequeña, pero importante para que funcione correctamente. Este tipo de limpieza se puede utilizar para equipos que no se pueden desmontar o desplazar. (Rezquellah, 2015)

### **Limpieza automática**

Este tipo de limpieza no requiere la intervención humana. Está totalmente automatizada. Muy a menudo este tipo de limpieza no requiere un previo desmontaje de los equipos. Esto se logra ya sea por aspersión o por el movimiento de fluidos o disolventes. La secuencia de las operaciones se lleva a cabo bajo condiciones predeterminadas lo que asegura la reproducibilidad de la limpieza. (Rezquellah, 2015)

## ❖ Sanitización

“Saneamiento es eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos, posterior a la limpieza.” (Dirección General de Medicamentos, 2018)

De acuerdo a los procedimientos de limpieza deberán hacerse consecutivamente. Es muy importante que la labor se realice de arriba (techos) hacia abajo (piso). Esto prevendrá que el producto de limpieza o agua sucia salpique sobre las superficies del equipo que haya sido limpiado. Techos, tuberías aéreas y cajas de electricidad, deberán limpiarse antes de que el trabajo empiece en cada área. Los pisos y drenajes deberán ser limpiados al final del proceso de sanitización. Es importante que todas las operaciones de limpieza en las diferentes áreas sean realizadas a tiempo, para que todos los pasos en la sanitización se cumplan al mismo tiempo. Estos pasos incluyen: tallado con detergente, enjuagado, sanitizado y secado. No se tendrán buenos resultados si las operaciones compiten entre ellas o se cancelan unas a otras. El mantenimiento del equipo y de las líneas de procedimiento debe terminarse antes de empezar la limpieza. Si el mantenimiento del equipo se termina después de haber limpiado las líneas de procesamiento, éstas deberán limpiarse y sanitizarse de nuevo. La lubricación de las partes del equipo en movimiento debe ser hecha en tal forma que se evite el uso excesivo de grasas y aceites. El exceso de lubricantes debe limpiarse. No salpique agua del drenaje sobre el equipo de procesamiento. Muchas formas de suciedad y bacterias indeseables pueden estar presentes en las áreas de drenaje. Para prevenir una contaminación cruzada codifique los artículos utilizados para la limpieza. Los artículos pueden codificarse por colores y de acuerdo al área donde se van a utilizar. Por ejemplo: Para la limpieza de sanitarios se puede utilizar el color rojo, como área de mayor riesgo de contaminación. (Osuna, Morales, & Alvarez, 2007)

## ❖ **Área limpia**

Las salas limpias, blancas o clean rooms, son áreas que permiten un control estricto de parámetros ambientales como partículas en aire, temperatura, humedad, flujo de aire, presión interior de aire, etc., de modo que queda reducida la introducción, producción, generación y retención de contaminantes en dichas zonas. El concepto de sala limpia incluye la propia área en el que se llevan a cabo las operaciones, el sistema de climatización, que aporta y controla el aire de dicha área, y el personal que interviene en los procesos que se realizan. (Condori, Domínguez, Torres, & Torres, 2018)

La norma ISO 14644-1 Salas limpias y locales anexos, Parte 1: Clasificación de la limpieza del aire (ISO, 1999) define la sala limpia como:

“Local en el que se controla la concentración de partículas contenidas en el aire y que además su construcción y utilización se realiza de forma que el número de partículas introducidas o generadas y existentes en el interior del local sea lo menor posible y en la que además se puedan controlar otros parámetros importantes como: temperatura, humedad y presión.” (ISO, 1999)

“Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites establecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.” (Dirección General de Medicamentos, 2018)

## ❖ **Clases de áreas limpias**

Respecto a las áreas limpias donde se realizan las actividades de producción y control de calidad, el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID (1999), señala lo siguiente:

Artículo 267°. - La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de esclusas de aire, tanto para el personal como para los materiales. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, a las cuales se debe suministrar solamente aire que ha pasado por filtros de comprobada eficiencia. (Dirección General de Medicamentos, 1999)

“Artículo 268°. - Las diversas operaciones de preparación de componentes (tales como recipientes y cierres), preparación de productos, llenado y esterilización deben llevarse a cabo en zonas separadas dentro del área limpia.” (Dirección General de Medicamentos, 1999)

“Artículo 269°.- Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles se clasifican según las características exigidas del aire, en grados A, B, C y D.” (Dirección General de Medicamentos, 1999)

La clasificación de las áreas limpias se detalla en la Tabla 10

Tabla 10:  
Clasificación de áreas

GRADO	Máximo N° de partículas permitidas por m <sup>3</sup>		Máximo N° de microorganismos viables permitidos por m <sup>3</sup>	Clasificación según patrón Fed. U.S. 209 E.
	0.5 – 5.0 um	> 5 um		
A. (Estación de trabajo con flujo de aire laminar)	3 500	Ninguna	Menos de 1	Clase 100
B	3 500	Ninguna	5	Clase 100
C	350 000	2 000	100	Clase 10 000
D	3 500 000	20 000	500	Clase 100 000

Fuente: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID (1999)

Los sistemas de flujo de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0.30 m/s para el flujo vertical y de aproximadamente 0,45 m/s para el flujo horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado. (Dirección General de Medicamentos, 1999)

Para alcanzar los grados de aire B, C y D el número de cambios de aire debe ser generalmente más alto que 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficacia (HEPA). (Dirección General de Medicamentos, 1999)

Los valores bajos para los contaminantes son confiables solamente cuando se recoge un elevado número de muestras de aire; y la orientación dada con respecto al número máximo de partículas permitido, corresponde aproximadamente al Patrón Federal de Estados Unidos 209 E (1992), como sigue Clase 100 (grados A y B), clase 10 000 (grado C), y clase 100 000 (grado D). (Dirección General de Medicamentos, 1999)

Como se puede observar, el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID (1999) exige características determinadas de las áreas limpias de acuerdo al tipo de trabajo que se efectuaran en cada una. La clasificación de estas áreas dependerá del número de partículas permitidas por metro cúbico y por el número de microorganismos viables permitidos por metro cúbico. En la Figura 11 se muestra un ejemplo de la distribución de áreas en una planta de producción.

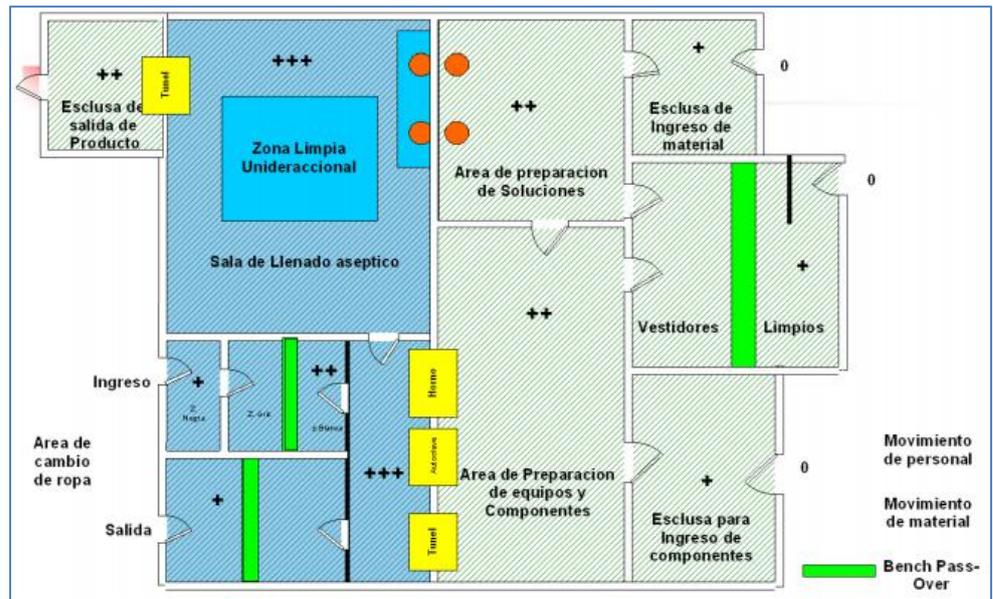


Figura 11: Distribución de los cuartos para la manufactura de productos inyectables para llenado aséptico

Fuente: Gordon F. citado en Andia & Rivera (s.f.)

## 2.4. Definición de términos básicos

### **Cáncer.**

“El cáncer empieza en las células cuando se reproducen descontroladamente sin que el cuerpo las necesite y las células viejas no mueren, formando masas de tejido conocidas como tumores” (Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, 2015).

### **Calidad.**

En la industria farmacéutica se define como los atributos de identidad, pureza, potencia, estabilidad y uniformidad de un medicamento, de manera que su utilización sea segura y eficaz. Es por ello que los productores y suministradores de medicamentos deben satisfacer requisitos sanitarios, de seguridad biológica, química, medioambiental, asociados a su uso confiable y provechoso. (Cruz, 2012)

### **Calificación.**

“Acción de demostrar que cualquier instalación, sistema y equipo, trabaja correctamente y conduce a la obtención de resultados esperados” (Dirección General de Medicamentos, 2018).

### **Contaminación cruzada.**

Transportes de sustancias perjudiciales o microorganismos a través de manos, superficies en contacto con el producto, materiales y utensilios que entran en contacto con un producto, y posteriormente con otro, contaminándolo. La contaminación cruzada también puede ocurrir cuando un producto toca o gotea sobre o hacia otros. (Palma, 2003)

### **Curie.**

“Representa una intensidad de actividad radiactiva correspondiente a  $3.7 \times 10^{10}$  desintegraciones por segundo (o también la actividad de un gramo de radio).” (Menéndez, y otros, 2009)

**Dosis radiactiva.**

“Actividad de un radiofármaco expresada en Becquerel (Bq) o Curie (Ci) para realizar un estudio diagnóstico o producir un efecto terapéutico.” (Dirección General de Medicamentos, 2018).

**Gestión de calidad.**

La gestión de calidad surge en los ochenta como una mejora continua en los procesos y satisfacción de los clientes, hoy en día las empresas abordan la calidad como una oportunidad para mejorar y generar diferenciación hacia los competidores. El compromiso y liderazgo de todos los miembros de la organización hacen parte de un sistema para emprender los esfuerzos de calidad y lograr los objetivos trazados del mejoramiento continuo. Es por ello que la gestión de calidad inicia con la dirección para cumplir con los requisitos, normas y mejora de sus procesos (Fontalvo, 2016)

**Inocuidad.**

“Condición de un alimento que no hace daño a la salud del consumidor cuando es ingerido de acuerdo a las instrucciones del fabricante.” (Astudillo, 2015)

**Productividad.**

La productividad es la relación entre el logro de los productos y la materia prima utilizada o los factores que intervienen en la producción. El buen aprovechamiento y los factores de producción se miden mediante el índice de productividad, en un periodo establecido. (García, 2011)

**Registro Sanitario.**

“Autorización expedida por la autoridad reguladora para comercializar un medicamento de uso humano en determinado territorio, una vez evaluada como satisfactoria su calidad, seguridad y eficacia, así como las características de su fabricante.” (Cruz, 2012)

## **Validación**

“Procedimiento por el cual con una evidencia técnica, se demuestra que una actividad cumple el objetivo para el que fue diseñada” (Astudillo, 2015).

## 2.5. Fundamentos teóricos y/o mapa conceptual

En la Figura 12 se muestra el mapa conceptual que sustenta la hipótesis general del presente trabajo de investigación.

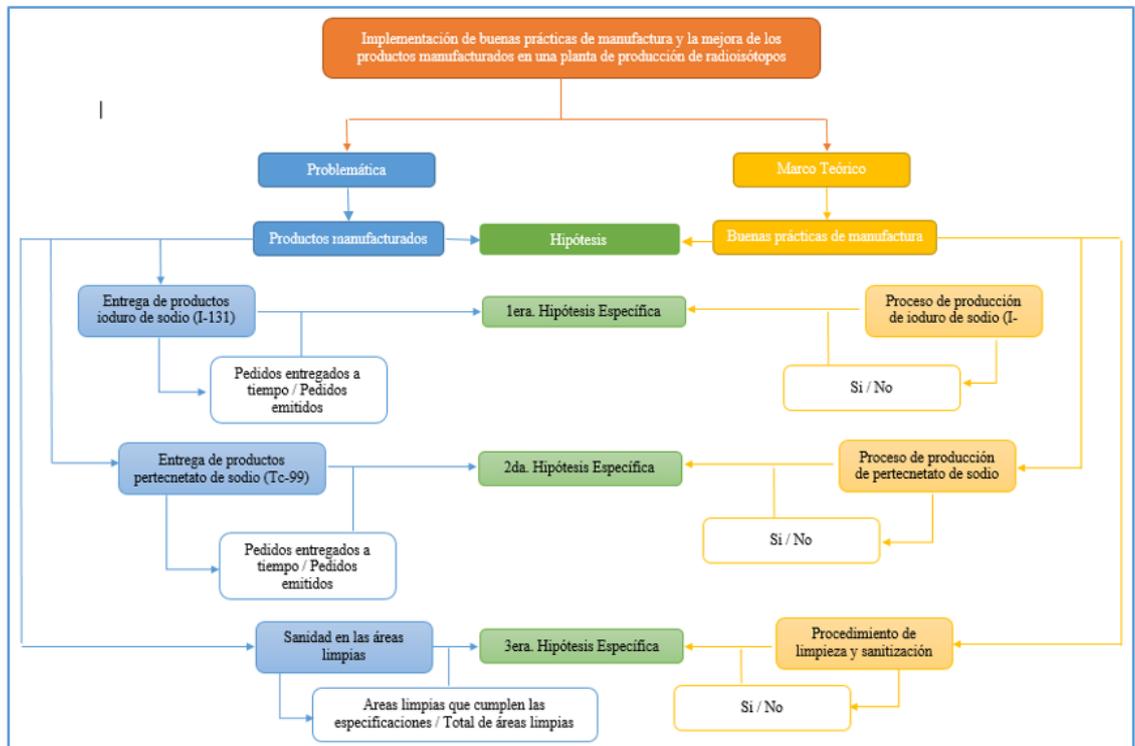


Figura 12: Mapa conceptual  
Fuente: Elaboración propia

## **2.6. Hipótesis**

### **2.6.1 Hipótesis general**

Si se implementan las Buenas Prácticas de Manufactura, entonces se mejorarán los productos manufacturados en una planta de producción de radioisótopos.

### **2.6.1 Hipótesis específicas**

- a. Si se estandariza el proceso de producción de yoduro de sodio (I-131), entonces se asegurará la entrega de los productos a los clientes.
- b. Si se estandariza el proceso de producción de tecnecio de sodio (Tc-99m), entonces se asegurará la entrega de los productos a los clientes.
- c. Si se implementa el procedimiento de limpieza y sanitización, entonces se asegurará la sanidad en las áreas limpias de la planta de producción.

## 2.7. Variables

✓ Independiente

- Buenas Prácticas de Manufactura
- Proceso de producción de yoduro de sodio (I-131)
- Proceso de producción de tecnecio de sodio (Tc-99m)
- Procedimiento de limpieza y sanitización

✓ Dependiente

- Productos manufacturados
- Entrega de productos de yoduro de sodio (I-131)
- Entrega de productos de tecnecio de sodio (Tc-99m)
- Sanidad en las áreas limpias

✓ Indicadores

- Cantidad de lotes de I-131 fabricados
- Cantidad de lotes de Tc-99m fabricados
- Cantidad de Áreas limpias que cumplen las especificaciones

✓ **Matriz de Operacionalización**

Las variables independientes como las variables dependientes y sus indicadores, presentadas anteriormente permitieron trasladar el marco metodológico a un plan de acción, donde se pudo determinar en detalle el método a través del cual cada una de las variables serán medidas y analizadas.

A continuación, se muestra la matriz de operacionalización utilizada para el estudio de la presente investigación. Ver Tabla 11.

Tabla 11:  
Matriz de Operacionalización

Variable Independiente	Indicador	Definición Conceptual	Definición Operacional
Proceso de producción de yoduro de sodio (I-131)	Si/No	<p>“El I-131 es empleado para el tratamiento ablativo del cáncer tiroideo por más de 50 años. La solución de NaI<sup>131</sup>I es producida en la Planta de Producción de Radioisótopos mediante el método de destilación por vía seca”</p> <p>(Aliaga, 2011)</p>	<p>Para la estandarización del proceso de producción de yoduro de sodio (I-131) se consideró el historial de producción del yoduro de sodio (I-131) en la Planta de Producción de Radioisótopos y el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID.</p>
Proceso de producción de pertechnetato de sodio (Tc-99m)	Si/No	<p>“El tecnecio es un elemento químico cuyo radioisótopo <sup>99m</sup>Tc se utiliza para el diagnóstico de enfermedades en Medicina Nuclear. Es utilizado en forma de Pertechnetato de sodio directamente inyectado para el diagnóstico de alteraciones en glándulas como tiroides o glándulas salivares, para detectar defectos en la permeabilidad de los vasos, y para diagnosticar patologías más específicas mediante el marcaje de moléculas con <sup>99m</sup>Tc como alteraciones cardíacas, renales, hepáticas, óseas, alteraciones del movimiento y digestivas.” (Solanes, 2016)</p>	<p>Para la estandarización del proceso de producción de pertechnetato de sodio (Tc-99m) se consideró el historial de producción del pertechnetato de sodio (Tc-99m) en la Planta de Producción de Radioisótopos y el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID.</p>
Procedimiento de limpieza y sanitización	Si/No	<p>“Limpieza: acción de reducir los niveles de partículas no viables a niveles establecidos.</p> <p>Sanitización: eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos, posterior a la actividad de limpieza”</p> <p>(Dirección General de Medicamentos, 2018)</p>	<p>Para la elaboración e implementación de un procedimiento de limpieza y Sanitización se consideró los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura de productos y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID.</p>

Variable Dependiente	Indicador	Definición Conceptual	Definición Operacional
Entrega de productos	Cantidad de lotes de I-131 fabricados	<p>“Producto farmacéutico: preparado uniforme de composición conocida, rotulado y envasado, destinado a ser usado en la prevención, diagnóstico, tratamiento y curación de una enfermedad, conservación, mantenimiento, recuperación y rehabilitación de la salud.” (Dirección General de Medicamentos, 2018)</p> <p>“Cliente: persona jurídica o natural, que adquiere los productos manufacturados en la PPRR. Los clientes nacionales que solicitan fuentes de radiación ionizantes (radioisótopos y/o radiofármacos) deberán contar con la Licencia de Operación de la Instalación; el personal del cliente que manipulará estas fuentes deberá contar con la respectiva Licencia Individual; ambas licencias deberán ser otorgadas por la OTAN y estar vigentes. Los clientes del exterior deberán contar con las respectivas licencias otorgadas por la autoridad competente del país de destino.” (Planta de Producción de Radioisótopos, 2018)</p>	<p>Cantidad de lotes entregados puntualmente en relación a la cantidad total de pedidos emitidos.</p> <p>Del reporte mensual del Departamento de Producción.</p>
Entrega de productos	Cantidad de lotes de Tc-99m fabricados	<p>“Producto farmacéutico: preparado uniforme de composición conocida, rotulado y envasado, destinado a ser usado en la prevención, diagnóstico, tratamiento y curación de una enfermedad, conservación, mantenimiento, recuperación y rehabilitación de la salud.” (Dirección General de Medicamentos, 2018)</p> <p>“Cliente: persona jurídica o natural, que adquiere los productos manufacturados en la PPRR. Los clientes nacionales que solicitan fuentes de radiación ionizantes (radioisótopos y/o radiofármacos) deberán contar con la Licencia de Operación de la Instalación; el personal del cliente que manipulará estas fuentes deberá contar con la respectiva Licencia Individual; ambas licencias deberán ser otorgadas por la OTAN y estar vigentes. Los clientes del exterior deberán contar con las respectivas licencias otorgadas por la autoridad competente del país de destino.” (Planta de Producción de Radioisótopos, 2018)</p>	<p>Cantidad de lotes entregados puntualmente en relación a la cantidad total de pedidos emitidos.</p> <p>Del reporte mensual del Departamento de Producción.</p>
Sanidad en las áreas limpias	Cantidad de Áreas limpias que cumplen las especificaciones	<p>“Área limpia: área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites establecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.” (Dirección General de Medicamentos, 2018)</p>	<p>Cantidad de áreas limpias que cumplen las especificaciones, en cuanto al número de partículas existentes en el ambiente.</p> <p>Del reporte mensual del Departamento de Producción.</p>

Fuente: Elaboración propia

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1. Tipo, método y diseño de la investigación**

#### **✓ Tipo de la investigación**

Según Martínez (2004), la investigación aplicada implica la utilización de los conocimientos en la práctica, para aplicarlos en provecho de los grupos que participan en esos procesos y en la sociedad en general, además del bagaje de nuevos conocimientos que enriquecen la disciplina. Al respecto, en la investigación básica se busca indagar cómo funcionan las cosas para un uso posterior, mientras en las ciencias prácticas la investigación aplicada tiene como propósito hacer un uso inmediato del conocimiento existente. Uno de los signos de la época actual es la multiplicidad de posturas científicas en cuanto a los saberes, filosofías, enfoques, disciplinas, especialidades, teorías, métodos y técnicas de investigación. Esto lleva la necesidad de repensar la coordinación en la formación profesional, para unificar criterios y establecer una profunda unión e integración con base en el diálogo, para poner en común “verdades” distintas sobre la realidad que se investiga, que permita, a su vez, descubrir significados a partir de la discusión dentro de comunidades científicas.

El tipo de investigación es aplicada, ya que se busca mejorar los productos manufacturados de la planta de producción de radioisótopos; para ello, se requiere intervenir y modificar, aplicando la teoría en la realidad

✓ **Método de la investigación**

Los estudios explicativos van más allá de la descripción de conceptos o fenómenos o del establecimiento de relaciones entre conceptos; es decir, están dirigidos a responder por las causas de los eventos y fenómenos físicos o sociales. Como su nombre lo indica, su interés se centra en explicar por qué ocurre un fenómeno y en qué condiciones se manifiesta o por qué se relacionan dos o más variables. (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014)

Por ejemplo, dar a conocer las intenciones del electorado es una actividad descriptiva (indicar, según una encuesta de opinión antes de que se lleve a cabo la elección, cuántas personas “van” a votar por los candidatos contendientes constituye un estudio descriptivo) y relacionar dichas intenciones con conceptos como edad y género de los votantes o magnitud del esfuerzo propagandístico que realizan los partidos a los que pertenecen los candidatos (estudio correlacional), es diferente de señalar por qué alguien habría de votar por determinado candidato y otras personas por los demás (estudio explicativo). Al hacer de nuevo una analogía con el ejemplo del psicoanalista y sus pacientes, un estudio explicativo sería similar a que el médico hablara de por qué razones Ana y Luis se llevan como lo hacen (no cómo se llevan, lo cual correspondería a un nivel correlacional). Suponiendo que su matrimonio lo condujeran “bien” y la relación fuera percibida por ambos como satisfactoria, el médico explicaría por qué ocurre así. Además, nos aclararía por qué realizan ciertas actividades y pasan juntos determinado tiempo. (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014)

El método de investigación utilizado es el explicativo; debido a que, se aplicará la formulación de hipótesis y diseños para su posterior demostración.

✓ **Diseño de la investigación**

Los diseños cuasiexperimentales manipulan deliberadamente, al menos, una variable independiente para observar su efecto sobre una o más variables dependientes, sólo que difieren de los experimentos “puros” en el grado de seguridad que pueda tenerse sobre la equivalencia inicial de los grupos. En los diseños cuasiexperimentales, los sujetos no se asignan al azar a los grupos ni se emparejan, sino que dichos grupos ya están conformados antes del experimento: son grupos intactos (la razón por la que surgen y la manera como se integraron es independiente o aparte del experimento). Por ejemplo, si fueran tres grupos escolares formados con anterioridad a la realización del experimento, y cada uno de ellos constituye un grupo experimental. (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014)

Veámoslo gráficamente:

Grupo A (30 estudiantes)	Grupo experimental con X1
Grupo B (26 estudiantes)	Grupo experimental con X2
Grupo C (34 estudiantes)	Grupo de control

Otros ejemplos serían utilizar grupos terapéuticos ya integrados, equipos deportivos constituidos, trabajadores de turnos establecidos o grupos de habitantes de distintas regiones geográficas (que ya estén agrupados por zona). (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014)

El diseño a utilizar en la tesis, es el diseño experimental del tipo cuasi – experimental utilizando las series cronológicas de un solo grupo.

### **3.2. Población y muestra**

#### **✓ Población General**

Todos los productos manufacturados en las líneas de producción del yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m), y las áreas limpias de la planta de producción de radioisótopos.

#### **✓ Muestra General**

Todos los productos manufacturados en las líneas de producción del yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m), y las áreas limpias de la planta de producción de radioisótopos.

A continuación, se presenta la población y la muestra que se emplearan por cada una de las variables dependientes planteadas en el pre-test.

#### **✓ Entrega de productos de yoduro de sodio (I-131)**

##### **▪ Población**

Todos los productos manufacturados en la línea de producción del Yoduro de sodio (I-131) durante el año 2017.

##### **Muestra**

Todos los productos manufacturados en la línea de producción del Yoduro de sodio (I-131) durante el año 2017.

✓ **Entrega de productos de pertecnetato de sodio (Tc-99m)**

▪ **Población**

Todos los productos manufacturados en la línea de producción del pertecnetato de sodio (Tc-99m) durante el año 2017.

**Muestra**

Todos los productos manufacturados en la línea de producción del pertecnetato de sodio (Tc-99m) durante el año 2017.

✓ **Sanidad en las áreas limpias**

▪ **Población**

Todas las áreas limpias de la planta de producción de radioisótopos.

**Muestra**

Todas las áreas limpias de la planta de producción de radioisótopos.

A continuación, se presenta la población y la muestra que se emplearan por cada una de las Variables Dependientes planteadas en el post-test.

✓ **Entrega de productos de yoduro de sodio (I-131)**

▪ **Población**

Todos los productos manufacturados en la línea de producción del Ioduro de sodio (I-131) durante el año 2018.

### **Muestra**

Todos los productos manufacturados en la línea de producción del Ioduro de sodio (I-131) durante el año 2018.

### ✓ **Entrega de productos de pertecnetato de sodio (Tc-99m)**

#### ▪ **Población**

Todos los productos manufacturados en la línea de producción del pertecnetato de sodio (Tc-99m) durante el año 2018.

### **Muestra**

Todos los productos manufacturados en la línea de producción del pertecnetato de sodio (Tc-99m) durante el año 2018.

### ✓ **Sanidad en las áreas limpias**

#### ▪ **Población**

Todas las áreas limpias de la planta de producción de radioisótopos.

### **Muestra**

Todas las áreas limpias de la planta de producción de radioisótopos.

### 3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

En la presente tabla se muestra la técnica empleada en el presente estudio; así como, el instrumento utilizado. Ver Tabla 12.

Tabla 12:  
Técnicas e instrumentos

<b>Técnica empleadas</b>	<b>Instrumento utilizado</b>
<b>Análisis documental</b>	Registro de contenido de los documentos existentes en la Planta de Producción de Radioisótopos

Fuente: Elaboración propia

- **Técnicas de recolección de datos**

- ✓ **Análisis Documental**

- Para las variables dependientes: Entrega de productos de Ioduro de Sodio (I-131), Entrega de productos de Pertecnetato de Sodio (Tc-99m) y Sanidad en las áreas limpias.

- **Instrumentos de recolección de datos**

- ✓ Registro de contenido de los documentos existentes en la Planta de Producción de Radioisótopos, principalmente el Plan Operativo Institucional.

### 3.4. Descripción de procedimientos de análisis

Se tomaron datos de la población de estudio de la producción realizada durante el año 2017, a fin de conocer la información que sirvió como datos pre - test. Luego de lo cual, se aplicaron las herramientas propuestas para la recopilación de datos post – test, durante el año 2018.

Por otro lado, con las variables y sus indicadores ya establecidos; se midió, analizó y verificó los datos, para así obtener la información necesaria para el análisis de los resultados de la investigación. Para ello, se desarrolló la matriz de análisis de datos que se muestra a continuación (Ver Tabla 13).

Tabla 13:  
Matriz de Análisis de datos

Variable	Indicador	Escala de medición	Estadísticos descriptivos	Análisis inferencial
Entrega de productos	Cantidad de lotes de I-131 fabricados	Escala de Proporción	Media Mediana Varianza Desviación estándar Mínimo Máximo Rango Rango intercuartil Asimetría Curtosis	Prueba no paramétrica (U Mann Withney )
Entrega de productos	Cantidad de lotes de Tc-99m fabricados	Escala de Proporción	Media Mediana Varianza Desviación estándar Mínimo Máximo Rango Rango intercuartil Asimetría Curtosis	Prueba no paramétrica (U Mann Withney )
Sanidad en las áreas limpias	Cantidad de Áreas limpias que cumplen las especificaciones	Escala de Proporción	Media Mediana Varianza Desviación estándar Mínimo Máximo Rango Rango intercuartil Asimetría Curtosis	Prueba no paramétrica (U Mann Withney )

Fuente: Elaboración propia

## Capítulo IV: RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 4.1. Resultados

✓ **Variable: Proceso de producción de yoduro de sodio (I-131)**

▪ Situación Pre – test:

Durante el año 2017, se fabricaron solo 32 lotes de yoduro de sodio (I-131), de los 52 programados, logrando con esto un porcentaje de ejecución del 61.54%. Ver Tabla 14.

Tabla 14:  
Producción de yoduro de sodio I-131 en el año 2017 (en lotes)

<b>Producción de I-131</b>	<b>2017</b>
Lotes programados	52
Lotes producidos	32
<b>Porcentaje de producción</b>	<b>61.54%</b>

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos (2017)

En la Tabla 15, se puede observar la producción mensual de los lotes de yoduro de sodio (I-131) durante el año 2017.

Tabla 15:  
Producción mensual de yoduro de sodio I-131 en el año 2017 (en lotes)

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
<b>Programado</b>	5	4	4	4	5	4	5	4	4	5	4	4
<b>Ejecutado</b>	4	2	3	2	4	3	1	3	2	3	2	3
<b>% de ejecución</b>	80%	50%	75%	50%	80%	75%	20%	75%	50%	60%	50%	75%

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos (2017)

- Aplicación de la teoría

La producción del radiofármaco yoduro de sodio (I-131) responde a la misión institucional, la cual es: “Promover, regular, investigar y aplicar la tecnología nuclear, en las entidades públicas y privadas de manera eficiente, confiable y con calidad” (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2019) y a su visión:

Promueve el desarrollo eficiente y sostenible de los recursos minero energéticos para satisfacer las necesidades de la población, preservando el medio ambiente, respetando la cultura de los pueblos y contribuyendo a la reducción de la pobreza y al desarrollo integral del país, mediante la participación conjunta del Estado, la comunidad y el sector privado. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2019)

En este marco, la producción y distribución del yoduro de sodio (I-131) significa contribuir al desarrollo del país, atendiendo a los pacientes de radioterapia de las diversas clínicas y hospitales a nivel nacional, mejorando la calidad de vida de la población.

El proceso de producción de este radiofármaco comienza en la preparación de los blancos a irradiar, en este caso se irradia el telurio en cápsula; la cual es enviada al reactor nuclear para su respectiva irradiación (Ver Figura 13). La Jefatura del reactor RP-10 retorna el blanco activado (telurio irradiado) para dar inicio al proceso físico – químico; por el cual, se obtiene yoduro de sodio proveniente del telurio.

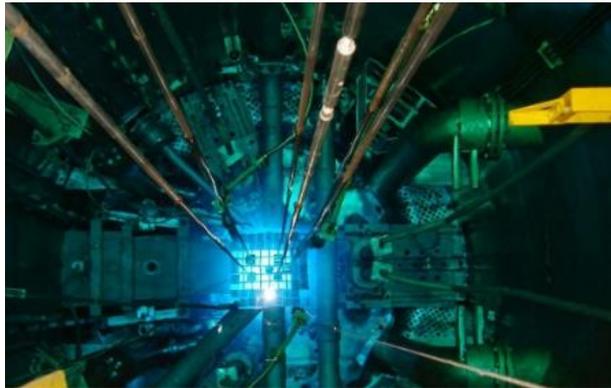


Figura 13: Irradiación en el reactor nuclear de investigación  
Fuente: Instituto Peruano de Energía Nuclear (2019)

Inicialmente, y debido a las instalaciones con las que se contaba: recintos de producción que databan de la década de los ochenta, en las cuales se debía realizar cada actividad de forma individualizada, empleando hasta tres recintos para la línea de producción de yoduro de sodio (I-131). En la Figura 14, se muestra el recinto principal de producción de yoduro de sodio, el cual está blindado a través de una pared de plomo de 100 mm. de espesor.



Figura 14: Recinto de producción de yoduro de sodio (I-131)  
Fuente: Instituto Peruano de Energía Nuclear (2019)

Debido a la cantidad de recintos de producción que eran usados en este proceso, y a su ubicación en la planta de producción; los insumos y productos intermedios debían ser constantemente manipulados y trasladados por diversas áreas y pasadizos de la planta, ambientes que no contaban con la

calificación correspondiente para asegurar la inocuidad del producto final. En la Figura 15 se muestra el diagrama de procesos inicial con el cual se realizaba la producción de yoduro de sodio (I-131).

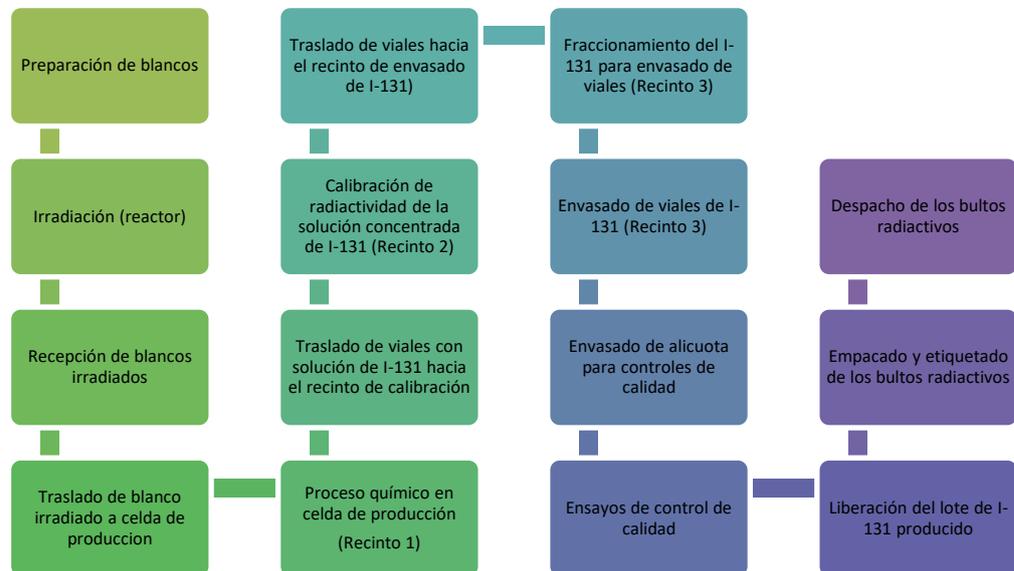


Figura 15: Proceso de producción de yoduro de sodio (I-131)  
Fuente: Elaboración propia

Tal como se indicó, este procedimiento implicaba trasladar constantemente el blanco irradiado, incrementando los riesgos de:

Contaminación cruzada, al transportar el blanco por áreas no clasificadas como limpias; lo cual, implicaba perder la inocuidad del producto.

Contaminación radiológica: La constante manipulación del blanco irradiado conllevaba al riesgo latente de rotura de viales y/o derrames del producto; lo que, tendría como consecuencia, no solo la pérdida del producto; sino la contaminación de las áreas de trabajo. De suceder dicho escenario, las áreas de trabajo contaminadas debían ser cercadas produciendo indisponibilidad de equipamiento y áreas para la producción; es decir, horas de trabajo perdidas.

Todas las características indicadas en los párrafos precedentes del proceso productivo del yoduro de sodio (I-131), hacían que este no cumpliera con lo

establecido en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

De acuerdo a lo indicado en las Buenas Prácticas de Manufactura, para el caso de edificios e instalaciones, se debía “disponer de locales especialmente diseñados para evitar contaminación cruzada y garantizar que el flujo de materiales tenga un ordenamiento lógico.” (Cruz, 2012)

Asimismo, se tenía que los flujos de producción deben ser “parte de un enfoque que busque reducir al mínimo el riesgo de contaminación microbiana de los radiofármacos durante su fabricación. Para ello el proceso se diseña de modo que las etapas donde no se emplee material radiactivo tengan un peso específico muy alto dentro del flujo tecnológico y que, de esta forma, se minimicen las etapas que conlleven el uso de material radiactivo y, por tanto, el trabajo en instalaciones que no siempre cumplen con la clasificación establecida desde el punto de vista farmacéutico”. (Cruz, 2012)

En dicho contexto, y a fin de estandarizar el proceso de producción del radiofármaco indicado cumpliendo lo normado por la DIGEMID en base a las Buenas Prácticas de Manufactura, se efectuó la adquisición de una celda de producción con el objetivo de consolidar la mayor cantidad de actividades posibles en una sola celda (recinto de producción) con el objetivo de reducir los riesgos antes explicados. Esta nueva celda de producción destinada para la obtención del yoduro de sodio (I-131) se observa en la Figura 16.



Figura 16: Recinto actual de producción de yoduro de sodio (I-131)  
Fuente: Instituto Peruano de Energía Nuclear (2019)

Por ende, con la instalación e implementación de esta celda de producción dentro del proceso productivo del yoduro de sodio (I-131) se simplificó y optimizó las actividades para la obtención del producto final.; como se ve en el gráfico siguiente:

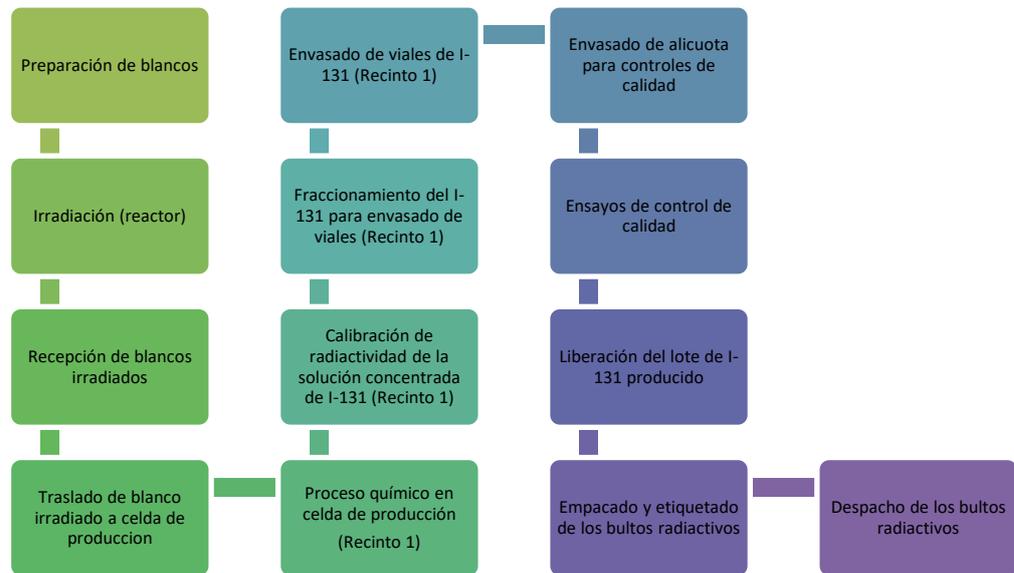


Figura 17: Proceso actual de producción de yoduro de sodio (I-131)  
Fuente: Elaboración propia

Como se puede visualizar en la Figura 17, las actividades comprendidas en la producción del yoduro de sodio: proceso químico, calibración de radiactividad, fraccionamiento y envasado, se efectúan en solo recinto de

producción; lo que permitió eliminar la manipulación excesiva de los productos intermedios, garantizando la inocuidad del producto final.

En complemento a esta modificación, y a fin de afianzar la correcta implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura se elaboró el procedimiento estandarizado para la producción del yoduro de sodio (I-131). En dicho documento, se consideró cada una de las nuevas etapas.

Finalmente, se realizó la sensibilización respectiva al personal de la planta de producción de radioisótopos con el fin de asegurar la implementación del nuevo procedimiento.

▪ Situación Post – test:

Posteriormente a la aplicación de las herramientas y teorías planteadas, y durante el año 2018, se fabricaron 47 lotes de yoduro de sodio (I-131), de los 52 programados, obteniéndose un porcentaje de ejecución del 90.38%. Ver Tabla 16.

Tabla 16:  
Producción de yoduro de sodio I-131 en el año 2018 (en lotes)

<b>Producción de I-131</b>	<b>2018</b>
Lotes programados	52
Lotes producidos	47
<b>Porcentaje de producción</b>	<b>90.38%</b>

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos (2018)

En la Tabla 17, se puede observar la producción mensual de los lotes de yoduro de sodio (I-131) durante el año 2018.

Tabla 17:  
Producción mensual de yoduro de sodio I-131 en el año 2018 (en lotes)

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
<b>Programado</b>	5	4	4	4	5	4	5	4	4	5	4	4
<b>Ejecutado</b>	4	4	4	5	4	4	4	3	5	3	4	3
<b>% de ejecución</b>	80%	100%	100%	125%	80%	100%	80%	75%	125%	60%	100%	75%

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos (2018)

✓ **Variable: Proceso de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m)**

▪ Situación Pre – test:

En la Tabla 18 se visualiza que, durante el año 2017, se fabricaron 270 lotes de pertecnetato de sodio (Tc-99m), de los 306 programados.

Tabla 18:  
Producción de pertecnetato de sodio Tc-99m en el año 2017 (en lotes)

<b>Producción de Tc-99m</b>	<b>2017</b>
Lotes programados	306
Lotes producidos	270
<b>Porcentaje de producción</b>	<b>88.24%</b>

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos (2017)

En la Tabla 19, se puede observar la producción mensual de los lotes de pertecnetato de sodio (Tc-99m) durante el año 2017.

Tabla 19:  
Producción mensual de pertecnetato de sodio Tc-99m en el año 2017 (en lotes)

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
<b>Programado</b>	26	24	27	25	26	25	24	26	26	26	25	26
<b>Ejecutado</b>	21	20	23	25	22	24	22	21	19	26	24	23
<b>% de ejecución</b>	81%	83%	85%	100%	85%	96%	92%	81%	73%	100%	96%	88%

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos (2017)

▪ Aplicación de la teoría

Conjuntamente con el yoduro de sodio (I-131), la producción del radiofármaco pertecnetato de sodio (Tc-99m) responde a la misión de la institución, la cual es: “Promover, regular, investigar y aplicar la tecnología nuclear, en las entidades públicas y privadas de manera eficiente, confiable y con calidad” (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2019) y a su visión:

Promueve el desarrollo eficiente y sostenible de los recursos minero energéticos para satisfacer las necesidades de la población, preservando el medio ambiente, respetando la cultura de los pueblos y contribuyendo a la reducción de la pobreza y al desarrollo integral del país, mediante la participación conjunta del Estado, la comunidad y el sector privado. (Instituto Peruano de Energía Nuclear, 2019)

Por ello, la producción y distribución del pertecnetato de sodio (Tc-99m) contribuye significativamente en el área de medicina a nivel país, específicamente en el radiodiagnóstico para la detección de tumores existentes en diversas partes del cuerpo humano.

El proceso de producción de este radiofármaco comienza en la preparación de los blancos a irradiar, en este caso se irradia molibdeno en cápsulas de aluminio; las cuales son enviadas al reactor nuclear para su respectiva irradiación. Dicha área retorna los blancos activados (molibdeno irradiado) para dar inicio al proceso físico – químico; por el cual, se obtiene pertecnetato de sodio proveniente del molibdeno.

Inicialmente, y debido a las instalaciones con las que se contaba: recintos de producción que databan de la década de los ochenta, en las que se realizaba cada actividad de forma individualizada, empleando hasta tres recintos para la línea de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m). En la Figura 18 se muestra el recinto principal de producción de pertecnetato de sodio, el cual estaba blindado a través de una pared de plomo de 50 mm. de espesor.



Figura 18: Recinto de producción de pertechnetato de sodio (Tc-99m)  
Fuente: Instituto Peruano de Energía Nuclear (2019)

Debido a la cantidad de recintos de producción que eran usados en este proceso, y a su ubicación en la planta de producción; los insumos y productos intermedios debían ser constantemente manipulados y trasladados por diversas áreas y pasadizos de la planta, ambientes que no contaban con la calificación correspondiente para asegurar la inocuidad del producto final. En la Figura 19 se muestra el diagrama de procesos inicial con el cual se realizaba la producción de pertechnetato de sodio (Tc-99m).

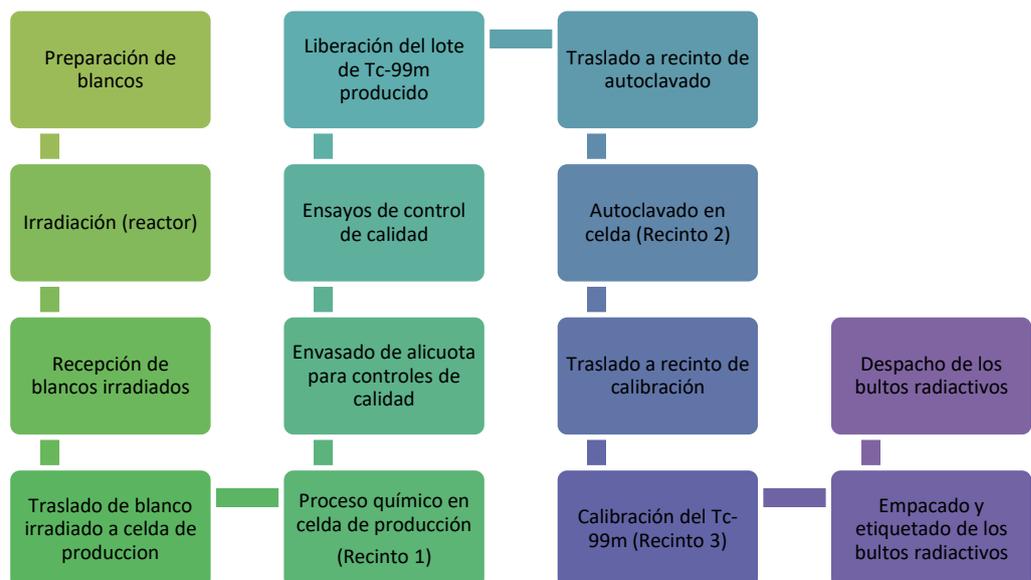


Figura 19: Proceso de producción de pertechnetato de sodio (Tc-99m)  
Fuente: Elaboración propia

Tal como se indicó, este procedimiento implicaba trasladar constantemente el blanco irradiado, incrementando los riesgos de:

Contaminación cruzada, al transportar el blanco por áreas no clasificadas como limpias; lo cual, implicaba perder la inocuidad del producto.

Contaminación radiológica: La constante manipulación del blanco irradiado conllevaba al riesgo latente de rotura de viales y/o derrames del producto; lo que, tendría como consecuencia, no solo la pérdida del producto; sino la contaminación de las áreas de trabajo. De suceder dicho escenario, las áreas de trabajo contaminadas debían ser cercadas produciendo indisponibilidad de equipamiento y áreas para la producción; es decir, horas de trabajo perdidas.

Todas las características indicadas en los párrafos precedentes del proceso productivo del tecnecio de sodio ( $Tc-99m$ ) hacían que este no cumpliera con lo establecido en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

De acuerdo a lo indicado en las Buenas Prácticas de Manufactura, para el caso de edificios e instalaciones, se debía “disponer de locales especialmente diseñados para evitar contaminación cruzada y garantizar que el flujo de materiales tenga un ordenamiento lógico”. (Cruz, 2012)

Asimismo, se tenía que los flujos de producción debían ser “parte de un enfoque que busque reducir al mínimo el riesgo de contaminación microbiana de los radiofármacos durante su fabricación. Para ello el proceso se diseñó de modo que las etapas donde no se emplee material radiactivo tengan un peso específico muy alto dentro del flujo tecnológico y que, de esta forma, se minimicen las etapas que conlleven el uso de material radiactivo y, por tanto, el trabajo en instalaciones que no siempre cumplen con la clasificación establecida desde el punto de vista farmacéutico.” (Cruz, 2012)

En dicho contexto, y a fin de estandarizar el proceso de producción del radiofármaco indicado cumpliendo lo normado por la DIGEMID en base a

las Buenas Prácticas de Manufactura, se efectuó la adquisición de una celda de producción, con el objetivo de consolidar la mayor cantidad de actividades posibles en una menor cantidad de celdas; de manera tal, de reducir los riesgos antes explicados. Esta nueva celda de producción destinada para la obtención del pertecnetato de sodio ( $Tc-99m$ ) se observa en la Figura 20.



Figura 20: Recinto actual de producción de pertecnetato de sodio ( $Tc-99m$ )  
Fuente: Instituto Peruano de Energía Nuclear (2019)

Por ende, con la instalación e implementación de esta celda dentro del proceso productivo del pertecnetato de sodio ( $Tc-99m$ ) se simplificó y optimizó las actividades para la obtención del producto final, como se ve en la figura siguiente:



Figura 21: Proceso actual de producción de pertechnetato de sodio (Tc-99m)  
Fuente: Elaboración propia

Como se puede visualizar en la Figura 21, las actividades comprendidas en la producción del pertechnetato de sodio: proceso químico, calibración de radiactividad, fraccionamiento y envasado, se efectúan en un recinto de producción. Lo que permitió eliminar la manipulación excesiva de los productos intermedios, garantizando la inocuidad del producto final.

En complemento a esta modificación, y a fin de afianzar la correcta implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura se elaboró el procedimiento estandarizado para la producción del pertechnetato de sodio (Tc-99m). En dicho documento, se consideró cada una de las nuevas etapas.

Finalmente, se realizó la sensibilización respectiva al personal de la planta de producción de radioisótopos con el fin de asegurar la implementación del nuevo procedimiento.

- Situación Post – test:

Posteriormente a la aplicación de la herramienta, el porcentaje de distribución de pertecnetato de sodio se incrementó, tal y como se observa en la Tabla 20, en la cual se visualiza que, durante el año 2018, se fabricaron 290 lotes de pertecnetato de sodio (Tc-99m), de los 292 programados, lográndose un porcentaje de 99.32%.

Tabla 20:  
Producción de pertecnetato de sodio Tc-99m en el año 2018 (en lotes)

<b>Producción de Tc-99m</b>	<b>2018</b>
Lotes programados	292
Lotes producidos	290
<b>Porcentaje de producción</b>	<b>99.32%</b>

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos (2018)

En la Tabla 21, se puede observar la producción mensual de los lotes de pertecnetato de sodio (Tc-99m) durante el año 2018.

Tabla 21:  
Producción mensual de pertecnetato de sodio Tc-99m en el año 2018 (en lotes)

	<b>Enero</b>	<b>Febrero</b>	<b>Marzo</b>	<b>Abril</b>	<b>Mayo</b>	<b>Junio</b>	<b>Julio</b>	<b>Agosto</b>	<b>Setiembre</b>	<b>Octubre</b>	<b>Noviembre</b>	<b>Diciembre</b>
<b>Programado</b>	25	24	24	24	26	24	25	25	24	26	23	22
<b>Ejecutado</b>	25	24	24	24	26	24	25	25	24	25	23	21
<b>% de ejecución</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	96%	100%	95%

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos (2018)

✓ **Variable: Procedimiento de limpieza y sanitización**

▪ Situación Pre – test:

De las siete (07) áreas limpias con las que cuenta la Planta de Planta de Producción de Radioisótopos, durante el año 2017 se calificaron solo 2. Ver Tabla 22.

Tabla 22:  
Calificación de áreas en el año 2017

	2017
Áreas totales	7
Áreas calificadas	2
<b>Porcentaje de calificación</b>	<b>28.57%</b>

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos (2017)

▪ Aplicación de la teoría

Desde su fabricación, en la década de los ochenta hasta el 2017, la Planta de Producción de Radioisótopos no sufrió ninguna modificación a su infraestructura, la cual no se encontraba diseñada acorde a las normativas de la industria farmacéutica.

Debido a ello, las áreas donde se realizaban los procesos de fabricación de radiofármacos no eran áreas estériles que cumplieran las condiciones de limpieza y sanitización exigidas por las Buenas Prácticas de Manufactura y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. En la Figura 22 se puede observar el estado que tenían las áreas de producción donde se realizaban los procesos de producción del yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m); se evidencia que las condiciones de estas no eran las apropiadas para la fabricación de productos farmacéuticos y de consumo humano; por ende, no podrían ser consideradas Áreas Limpias. Por lo cual, durante el año 2017, solo se pudieron calificar dos locales como tales.



Figura 22: Áreas de producción antiguas  
 Fuente: Instituto Peruano de Energía Nuclear (2019)

En concordancia a las Buenas Prácticas de Manufactura, se debe “disponer de locales especialmente diseñados para evitar contaminación cruzada y garantizar que el flujo de materiales tenga un ordenamiento lógico. Las instalaciones se deben mantener en condiciones higiénicas adecuadas, por medio de limpieza rutinaria.” (Cruz, 2012)

Por la implicancia y consecuencias de no contar con áreas estériles, se efectuó el acondicionamiento al 100% de las áreas de producción. En estos trabajos se incluyó un sistema de ventilación que permitiera asegurar la cantidad de partículas permitidas por m<sup>3</sup> y el número de microorganismos viables permitidos por m<sup>3</sup>, de acuerdo a la clasificación de áreas establecidas por la DIGEMID en la Tabla 23

Tabla 23:  
 Clasificación de áreas limpias

GRADO	Máximo N° de partículas permitidas por m <sup>3</sup>		Máximo N° de microorganismos viables permitidos por m <sup>3</sup>	Clasificación según patrón Fed. U.S. 209 E.
	0.5 – 5.0 um	> 5 um		
A. (Estación de trabajo con flujo de aire laminar)	3 500	Ninguna	Menos de 1	Clase 100
B	3 500	Ninguna	5	Clase 100
C	350 000	2 000	100	Clase 10 000
D	3 500 000	20 000	500	Clase 100 000

Fuente: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID (1999)

Para estas modificaciones se tuvo en cuenta el concepto de área limpia señalado:

Las salas limpias, blancas o clean rooms, son áreas que permiten un control estricto de parámetros ambientales como partículas en aire, temperatura, humedad, flujo de aire, presión interior de aire, etc., de modo que queda reducida la introducción, producción, generación y retención de contaminantes en dichas zonas. (Condori, Domínguez, Torres, & Torres, 2018)

El resultado de estos trabajos se observa en la Figura 23, donde las áreas de producción cumplen con los parámetros normados. En complemento, y a fin de asegurar la continuidad de las Buenas Prácticas de Manufactura se elaboró el procedimiento estandarizado para la limpieza y sanitización de las áreas limpias.



Figura 23: Áreas de producción actuales  
Fuente: Instituto Peruano de Energía Nuclear (2019)

Finalmente, se realizó la sensibilización respectiva al personal de la planta de producción de radioisótopos con el fin de asegurar la implementación del nuevo procedimiento.

▪ Situación Post – test:

Durante el año 2018 y después de aplicar la herramienta establecida, se logró calificar la totalidad de áreas limpias de la planta de producción de radioisótopos. Ver Tabla 24.

Tabla 24:  
Calificación de áreas en el año 2018

	<b>2018</b>
Áreas totales	7
Áreas calificadas	7
<b>Porcentaje de calificación</b>	<b>100%</b>

Fuente: Informes de gestión – Planta de Producción de Radioisótopos (2018)

## 4.2. Análisis de resultados

### ✓ Variable: Proceso de producción de ioduro de sodio (I-131)

#### ▪ Prueba paramétrica Pre Test

En la Tabla 25 se muestran los estadísticos descriptivos de los datos pre-test correspondiente a la variable Proceso de producción de ioduro de sodio (I-131).

Tabla 25:  
Estadísticos descriptivos de datos pre-test

Estadísticos	
Media	2,6667
Mediana	3,0000
Varianza	,788
Desviación estándar	,88763
Mínimo	1,00
Máximo	4,00
Rango	3,00
Rango intercuartil	1,00
Asimetría	-,139
Curtosis	-,254

Fuente: Elaboración propia

A continuación, en la Tabla 26 se verificó la normalidad de los datos de la variable obtenidos en el periodo Pre Test (periodo antes de aplicación de la teoría).

Las hipótesis contrastadas son:

$H_0$  = Los datos siguen una distribución normal.

$H_1$  = Los datos no siguen una distribución normal.

Tabla 26:  
Prueba de normalidad de datos pre-test

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
<b>Producción de I-131</b>	,900	12	,160

Fuente: Elaboración propia

Para este caso se utilizó el test de Shapiro-Wilk, dado que el tamaño de la muestra fue de 12 valores.

Para analizar la normalidad, se empleó el instrumento estadístico SPSS, en su versión 25; obteniendo una significancia de 0,160 mayor del 0.05; por ende, se aceptó  $H_0$  (hipótesis nula), trabajando con el 95% de confiabilidad.

Por lo anterior, se afirmó que los datos obtenidos de la variable siguen una distribución normal.

- **Prueba paramétrica Post Test**

En la Tabla 27 se muestran los estadísticos descriptivos de los datos post-test correspondiente a la variable Proceso de producción de yoduro de sodio (I-131).

Tabla 27:  
Estadísticos descriptivos de datos post-test

Estadísticos	
Media	3,9167
Mediana	4,0000
Varianza	,447
Desviación estándar	,66856
Mínimo	3,00
Máximo	5,00
Rango	2,00
Rango intercuartil	,75
Asimetría	,086
Curtosis	-,190

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla 28 se muestra los resultados de la prueba de normalidad efectuada a los datos obtenidos de forma posterior a la aplicación de la teoría.

Las hipótesis contrastadas son:

$H_0$  = Los datos siguen una distribución normal.

$H_1$  = Los datos no siguen una distribución normal.

Tabla 28:  
Prueba de normalidad de datos post-test

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
<b>Producción de I-131</b>	,809	12	,012

Fuente: Elaboración propia

Se empleó el test de Shapiro-Wilk; dado que, el tamaño de la muestra fue de 12 valores.

La normalidad se verificó mediante el instrumento estadístico SPSS, en su versión 25; obteniendo una significancia de 0.012 menor que el 0.05; por ende, se aceptó  $H_0$  (hipótesis nula) con un 95% de confiabilidad.

Por lo anterior, se afirmó que los datos post-test obtenidos de la variable no siguen una distribución normal.

#### ▪ **Contrastación de Hipótesis**

Hipótesis: Si se estandariza el proceso de producción de yoduro de sodio (I-131), entonces se asegurará la entrega de los productos a los clientes.

$H_0$  = No existe una diferencia significativa entre la producción ejecutada de yoduro de sodio (I-131) en lotes en el Pre Test y la producción ejecutada de yoduro de sodio (I-131) en lotes en el Post Test.

$H_1$  = Existe una diferencia significativa entre la producción ejecutada de yoduro de sodio (I-131) en lotes en el Pre Test y la producción ejecutada de yoduro de sodio (I-131) en lotes en el Post Test.

Se definió el nivel de significancia:  $\alpha = 0.05$

Tabla 29:  
Contrastación de hipótesis

	Producción de I-131
U de Mann-Whitney	22,000
W de Wilcoxon	100,000
Z	-3,053
Sig. asintótica(bilateral)	,002
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,003 <sup>b</sup>
a. Variable de agrupación: VAR00002	
b. No corregido para empates.	

Fuente: Elaboración propia

Dado que, los datos pre-test cuentan con una distribución normal; mientras que los post-test no la tienen, se procedió a emplear el estadístico U Mann-Whitney.

Se observa en la Tabla 29, que la U de Mann-Withney es 22,000. Asimismo, se tiene P – valor (Sig.) = 0.002, que es menor a  $\alpha = 0.05$ .

Por ende, se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_1$ .

Los datos pre test y post muestran una diferencia significativa.

✓ **Variable: Proceso de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m)**

▪ **Prueba paramétrica Pre Test**

En la Tabla 30 se muestran los estadísticos descriptivos de los datos pre-test correspondiente a la variable Proceso de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m).

Tabla 30:  
Estadísticos descriptivos de datos pre-test

Estadísticos	
Media	22,5000
Mediana	22,5000
Varianza	4,273
Desviación estándar	2,06706
Mínimo	19,00
Máximo	26,00
Rango	7,00
Rango intercuartil	3,00
Asimetría	,000
Curtosis	-,592

Fuente: Elaboración propia

Asimismo, en la Tabla 31 se muestran los datos de la prueba de normalidad efectuada a los datos de la variable, obtenidos en el periodo Pre Test (periodo antes de aplicación de la teoría).

Las hipótesis contrastadas son:

$H_0$  = Los datos siguen una distribución normal.

$H_1$  = Los datos no siguen una distribución normal.

Tabla 31:  
Prueba de normalidad Pre-test

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
<b>Producción de Tc-99m</b>	,983	12	,993

Fuente: Elaboración propia

Para este caso se utilizó el test de Shapiro-Wilk porque el tamaño de la muestra fue de 12 valores.

Para analizar la normalidad, se empleó el instrumento estadístico SPSS, en su versión 25; obteniendo una significancia de 0.993 mayor que 0.05; por ende, se aceptó  $H_0$  (hipótesis nula) trabajando con el 95% de confiabilidad.

Por lo anterior, se afirma que los datos obtenidos de la variable siguen una distribución normal.

- **Prueba paramétrica Post Test**

En la Tabla 32 se muestran los estadísticos descriptivos de los datos post-test correspondiente a la variable Proceso de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m).

Tabla 32:  
Estadísticos descriptivos de datos post-test

Estadísticos	
Media	24,1667
Mediana	24,0000
Varianza	1,606
Desviación estándar	1,26730
Mínimo	21,00
Máximo	26,00
Rango	5,00
Rango intercuartil	1,00
Asimetría	-1,334
Curtosis	3,031

Fuente: Elaboración propia

Asimismo, en la Tabla 33 se muestra la prueba de normalidad realizada a los datos de la variable, Post Test (periodo posterior a la aplicación de la teoría).

Las hipótesis contrastadas son:

$H_0$  = Los datos siguen una distribución normal.

$H_1$  = Los datos no siguen una distribución normal.

Tabla 33: Prueba de normalidad Post-Test

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Producción de Tc-99m	,856	12	,043

Fuente: Elaboración propia

Se empleó el test de Shapiro-Wilk, porque el tamaño de la muestra fue de 12 valores.

Para analizar la normalidad, se empleó el instrumento estadístico SPSS, en su versión 25; obteniendo una significancia de 0.043, menor del 0.05; por ende, se rechazó  $H_0$  (hipótesis nula), trabajando con el 95% de confiabilidad.

Por lo anterior, se afirma que los datos obtenidos de la variable no siguen una distribución normal.

#### ▪ **Contrastación de Hipótesis**

Hipótesis: Si se estandariza el proceso de producción pertecnato de sodio (Tc-99m) entonces se asegurará la entrega de los productos a los clientes.

$H_0$  = No Existe una diferencia significativa entre la media de la cantidad de producción ejecutada de pertecnato de sodio (Tc-99m) en lotes en el Pre Test y la media de producción ejecutada de pertecnato de sodio (Tc-99m) en lotes en el Post Test.

$H_1$  = Existe una diferencia significativa entre la media de la cantidad de producción ejecutada de pertecnato de sodio (Tc-99m) en lotes en el Pre Test y la media de producción ejecutada de pertecnato de sodio (Tc-99m) en lotes en el Post Test.

Se definió el nivel de significancia que fue de:  $\alpha = 0.05$

Tabla 34: Contrastación de hipótesis

	Producción de Tc-99m
U de Mann-Whitney	35,500
W de Wilcoxon	113,500
Z	-2,148
Sig. asintótica(bilateral)	,032
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,033 <sup>b</sup>
a. Variable de agrupación: VAR00002	
b. No corregido para empates.	

Fuente: Elaboración propia

Dado que, los datos pre-test cuentan con una distribución normal; mientras que los post-test no la tienen, se procedió a emplear el estadístico U Mann-Whitney.

Se observa que en la Tabla 34, la U de Mann-Withney es 35,500. Asimismo, se tiene P – valor (Sig.) = 0.032, que es menor a  $\alpha = 0.05$ .

Por ende, se rechaza  $H_0$  y se acepta  $H_1$ .

Los datos pre test y post muestran una diferencia significativa.

✓ **Variable: Procedimiento de limpieza y sanitización**

▪ **Prueba paramétrica Pre Test**

En la Tabla 35 se muestran los estadísticos descriptivos de los datos pre-test correspondiente a la variable Proceso Procedimiento de limpieza y sanitización.

Tabla 35:  
Estadísticos descriptivos de datos pre-test

Estadísticos	
Media	,1667
Mediana	,0000
Varianza	,152
Desviación estándar	,38925
Mínimo	,00
Máximo	1,00
Rango	1,00
Rango intercuartil	,00
Asimetría	2,055
Curtosis	2,640

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla 36 se muestran los datos de la prueba de normalidad efectuada a los datos de la variable, obtenidos en el periodo Pre Test (periodo antes de aplicación de la teoría).

Las hipótesis contrastadas son:

$H_0$  = Los datos siguen una distribución normal.

$H_1$  = Los datos no siguen una distribución normal.

Tabla 36: Prueba de normalidad Pre-Test

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
<b>Áreas calificadas (sanidad y limpieza)</b>	,465	12	,000

Fuente: Elaboración propia

Para este caso se utilizó el test de Shapiro-Wilk, porque la muestra de datos tuvo un tamaño de 12 valores.

Para analizar la normalidad, se empleó el instrumento SPSS estadístico 25; obteniendo una significancia de 0.00, menor que 0.05; por ende, se rechazó  $H_0$  (hipótesis nula), trabajando con el 95% de confiabilidad.

Por lo anterior, se afirma que los datos obtenidos de la variable no siguen una distribución normal.

- **Prueba paramétrica Post Test**

En la Tabla 37 se muestran los estadísticos descriptivos de los datos post-test correspondiente a la variable Proceso Procedimiento de limpieza y sanitización.

Tabla 37:  
Estadísticos descriptivos de datos post-test

Estadísticos	
Media	,5833
Mediana	1,0000
Varianza	,265
Desviación estándar	,51493
Mínimo	,00
Máximo	1,00
Rango	1,00
Rango intercuartil	1,00
Asimetría	-,388
Curtosis	-2,263

Fuente: Elaboración propia

Asimismo, la prueba de normalidad efectuada a los datos de la variable, obtenidos en el periodo Post Test (periodo posterior a la aplicación de la teoría), se observa en la Tabla 38.

Las hipótesis contrastadas son:

$H_0$  = Los datos siguen una distribución normal.

$H_1$  = Los datos no siguen una distribución normal.

Tabla 38: Prueba de normalidad Post-Test

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
<b>Áreas calificadas (sanidad y limpieza)</b>	,640	12	,000

Fuente: Elaboración propia

Para este caso se utilizó el test de Shapiro-Wilk, porque la muestra de datos fue de 12 valores.

Para analizar la normalidad, se empleó el instrumento SPSS estadístico 25; obteniendo una significancia de 0.00, menor que 0.05; por ende, se rechazó  $H_0$  (hipótesis nula), trabajando con el 95% de confiabilidad.

Por lo anterior, se afirma que los datos obtenidos de la variable no siguen una distribución normal.

- **Contrastación de Hipótesis**

Hipótesis: Si se implementa el procedimiento de limpieza y sanitización, entonces se asegurará la sanidad en las áreas limpias de la planta de producción.

$H_0$  = No Existe una diferencia significativa entre la cantidad de áreas limpias que cumplen las especificaciones en el Pre Test y la cantidad de áreas limpias que cumplen las especificaciones en el Post Test.

H1 = Existe una diferencia significativa entre la cantidad de áreas limpias que cumplen las especificaciones en el Pre Test y la cantidad de áreas limpias que cumplen las especificaciones en el Post Test.

Se definió el nivel de significancia que fue de:  $\alpha = 0.05$

Tabla 39: Contrastación de hipótesis

	Áreas calificadas (sanidad y limpieza)
U de Mann-Whitney	35,000
W de Wilcoxon	113,000
Z	-2,255
Sig. asintótica(bilateral)	,024
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,059 <sup>b</sup>
a. Variable de agrupación: VAR00002	
b. No corregido para empates.	

Fuente: Elaboración propia

Dado que, ambos datos (pre-test y post-test) no seguían una distribución normal, se procedió a emplear el estadístico U Mann-Withney.

Se observa en la Tabla 39, que la U de Mann-Withney es 35,000. Asimismo, se tiene P – valor (Sig.) = 0.024, que es menor a  $\alpha = 0.05$ .

Por ende, se rechaza Ho y se acepta H1.

Los datos pre test y post muestran una diferencia significativa.

✓ **Resumen de resultados**

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos luego de la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en la planta de producción de radioisótopos. (Ver Tabla 40)

Tabla 40:  
Resumen de resultados

Hipótesis Específica	Variables Independiente	Variables Dependiente	Indicador	Pre- Test	Post- Test	Diferencia
1	Proceso de producción de yoduro de sodio (I-131)	Entrega de productos	Cantidad de lotes de I-131 fabricados	32	47	15
2	Proceso de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m)	Entrega de productos	Cantidad de lotes de Tc-99m fabricados	270	290	20
3	Procedimiento de limpieza y sanitización	Sanidad en las áreas limpias	Cantidad de Áreas limpias que cumplen las especificaciones	2	7	5

Fuente: Elaboración propia

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### ✓ Conclusiones

1. De los resultados obtenidos, se comprobó que al implementar un procedimiento estandarizado para el proceso de producción de yoduro de sodio ( $I-131$ ), la cantidad de lotes fabricados se incrementó en un 46.88%, pasando de 32 lotes manufacturados en el año 2017 a 47 lotes durante el año 2018. Es importante señalar, que la elaboración de dicho procedimiento complementó la adquisición de nuevos recintos de producción que cumplieran con lo establecido en las Buenas Prácticas de Manufactura, y con lo normado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
2. De forma similar al punto anterior, la elaboración e implementación de un procedimiento estandarizado para el proceso de producción de tecnecio de sodio ( $Tc-99m$ ) permitió que los lotes fabricados se incrementaran en un 7.41%, pasando de 270 lotes manufacturados en el año 2017 a 290 lotes durante el año 2018. Al igual que en el caso del yoduro de sodio, para esta implementación se consideró la adquisición de equipamiento que cumpliera con las Buenas Prácticas de Manufactura, y con lo normado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Debe indicarse, que el porcentaje de incremento (7.41%) resulta bastante significativo, considerando que este radiofármaco es el más empleado y demandado en el mercado nacional para el radiodiagnóstico de los diversos tipos de cánceres.
3. La calificación de todas las áreas limpias de la Planta de Producción de Radioisótopos resultó fundamental para estar acorde a las Buenas Prácticas de Manufactura, y a las regulaciones de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. De los datos post-test resultantes, se obtuvo la calificación del 100% de las áreas limpias en el año 2018, en contraste a la cantidad de áreas limpias (solo 2) calificadas durante el año 2017.

4. Es esencial, resaltar la trascendencia de la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en la Planta de Producción de Radioisótopos; dado que, se cuenta con una herramienta que permite certificar la calidad de los radiofármacos allí fabricados, como el pertecnetato de sodio (Tc-99m) y el yoduro de sodio (I-131), los cuales son empleados en medicina nuclear. Asimismo, con ello se da cumplimiento a las normativas vigentes para la industria farmacéutica peruana; lo que, permite garantizar la continuidad de las operaciones de la Planta de Producción.
5. Considerar los procedimientos estandarizados resultó crucial para que las actividades correspondientes a los procesos de producción del yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m) se uniformicen y se realicen de manera ordenada y secuencial por cada uno de los operadores; de manera tal, que ellos conozcan que hacer antes, durante y después de sus labores diarias.
6. Estandarizar el proceso de limpieza y sanitización permitió obtener continuidad en la clasificación de áreas limpias junto con las modificaciones estructurales y de infraestructura realizadas al diseño original de la planta de producción de radioisótopos. Esto conllevó a secuenciar las actividades de saneamiento y limpieza, incluyendo los recursos necesarios y cubriendo los requerimientos particulares del proceso y de cada uno de los productos.
7. Como se evidenció con los resultados obtenidos, la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura permitió incrementar la productividad en la Planta de Producción de Radioisótopos; lo que significó, aportar al cierre de brecha en el servicio de producción de radioisótopos y radiofármacos, en el indicador: Porcentaje de la demanda nacional de radioisótopos y radiofármacos no cubierta (identificado por el Ministerio de Energía y Minas); teniendo como consecuencia, que una mayor cantidad de ciudadanos tengan acceso a servicios de radiodiagnóstico y radioterapia que les permitan tener una mejor calidad de vida.

## ✓ **Recomendaciones**

1. Es necesario, dar sostenibilidad a la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en la Planta de Producción de Radioisótopos; lo cual, requiere el compromiso de la Alta Dirección para la asignación de recursos (financieros y humanos) que conlleven a asegurar la continuidad de los procesos productivos bajo los estándares adoptados.
2. La implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura implica el esfuerzo conjunto de todas las áreas de la organización, y principalmente del personal que labora en la planta de producción de radioisótopos. Por ende, la sensibilización y capacitación constante del personal será un pilar fundamental que permitirá garantizar las condiciones de estandarización en la fabricación del yoduro de sodio (I-131) y del pertecnetato de sodio (Tc-99m).
3. Es recomendable, en complemento a la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en la Planta de Producción de Radioisótopos, considerar y evaluar la implementación de las buenas prácticas de almacenamiento (BPA), la misma que contribuirá a certificar las condiciones de permanencia de la materia prima empleada en la en la fabricación del yoduro de sodio (I-131) y del pertecnetato de sodio (Tc-99m); así como, sus productos terminados.
4. Se recomienda que la Planta de Producción de Radioisótopos considere y evalúe la implementación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL), la cual permitirá asegurar la calidad e integridad de los datos, garantizando resultados confiables de los diversos ensayos efectuados como parte del control de calidad para los procesos de producción del yoduro de sodio (I-131) y pertecnetato de sodio (Tc-99m); entre ellos, controles físico-químicos, nucleares y microbiológicos.
5. Es relevante señalar la importancia del recurso humano durante la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura, y más aún en las actividades posteriores a ello, resultando un factor esencial en los procesos de la planta de producción de radioisótopos; por ende, se deberían considerar herramientas que permitan motivar al personal en el desarrollo de sus actividades

diarias; tales como: capacitación constante, coaching, asesorías, mentoring, entre otros.

6. Se debe considerar la asignación de recursos a los procesos soporte existentes en la planta de producción de radioisótopos como es el caso del mantenimiento, departamento encargado de efectuar los trabajos de mantenimiento preventivo y correctivo, los cuales garantizaran la disponibilidad y confiabilidad de cada uno de los componentes, equipos y sistemas que conforman las líneas de producción; por ello, la continuidad de las actividades de este departamento resulta esencial para asegurar la sostenibilidad a las Buenas Prácticas de Manufactura.
7. La implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en la planta de producción de radioisótopos sirve como referencia para evidenciar el equilibrio que se puede obtener entre la industria radiológica – nuclear y la industria farmacéutica; sin que alguna de ellas se vea mermada o sesgada en cuanto a sus requisitos legales y de seguridad. Por ello, esta tesis servirá de ejemplo a otras empresas a nivel nacional y regional, que deseen iniciar o se encuentren en proceso de implementar las Buenas Prácticas de Manufactura.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Albán, Á. (2017). *Las buenas prácticas de manufactura y su impacto en los procesos productivos en la quesera comunal Pímbalo en la comunidad de Pímbalo, Parroquia Simiátug cantón Guaranda*. (Tesis de maestría). Universidad Tecnológica Indoamérica, Ecuador.
- Aliaga, E. (2011). Efecto del uso de un agente reductor en la estabilidad de la solución de Yoduro de sodio I-131 (Na131I). *Instituto Peruano de Energía Nuclear*.
- Alvárez, J. (2003). Una mirada retrospectiva a la radiofarmacia. *Ciencia*, 10 - 17.
- Andia, E., & Rivera, R. (s.f.). *Buenas Prácticas de Manufactura (BPM/GMP)*. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Perú: Dirección de Control y Vigilancia Sanitaria.
- Andrade, Á. (2015). *Las buenas prácticas de manufactura (BPM) y su incidencia en el consumo de carne de res en los mercados públicos o municipales de la ciudad de Santo Domingo*. (tesis de maestría) Universidad de las Fuerzas Armadas, Ecuador.
- Astudillo, J. A. (2015). *Diseño de un sistema de buenas prácticas de manufactura para la empresa de alimentos frituritas de Don Miguel*. (Tesis de pregrado) Universidad de Cuenca, Ecuador.
- Bolívar, L. R., & Rodríguez, M. F. (2009). *Diagnóstico y documentación previo a la implementación de las buenas prácticas de manufactura en la empresa Pura Fruta de la ciudad de Tunja para la línea de producción de pulpas de fruta*. (Tesis de pregrado). Pontificia Universidad Javeriana, Colombia.
- Calle, G. (2011). *Aplicación de Buenas Prácticas de Manufactura para el aseguramiento de la calidad del producto en la industria alimenticia "Trigo de Oro" Cía. Ltda*. (Tesis de maestría). Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- Chain, Y., & Illanes, L. (2016). *Radiofármacos en medicina nuclear*. Argentina: Editorial de la Universidad de La Plata.
- Comité de Radiofarmacia. (2011). *Control de calidad de radiofármacos*. Asociación Iberoamericana de sociedades de biología y medicina nuclear.
- Condori, M., Domínguez, C., Torres, C., & Torres, J. (2018). *Buenas Prácticas en la Elaboración del Pisco en la Región Ica*. (Tesis de maestría). Pontificia Universidad Católica del Perú, Perú.
- Cortés-Blanco, A., & Esteban, J. (2013). Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España. *Seguridad Nuclear*, 5-15.
- Cruz, J. (2012). Buenas Prácticas en la producción de radiofármacos. *Nucleus No 52*, 9 - 12.
- Cruz, J., Taylor, T., & Morín, J. (2017). Posibilidades del mercado de radiofármacos. Escenario cubano.

- Decker, E. (2016). *Diseño de un plan de gestión de la calidad, basado en las buenas prácticas de manufactura, para la mejora de procesos en la producción de derivados de coco. Caso: Productores de la provincia de Esmeraldas.* (tesis de maestría) Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ecuador.
- Díaz, A. (2009). *Buenas prácticas de manufactura: una guía para pequeños y medianos agroempresarios.* Costa Rica.
- Dirección General de Medicamentos, I. y.-D. (1999). *Manual de buenas prácticas de manufactura.*
- Dirección General de Medicamentos, I. y.-D. (2018). *Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos.* Perú.
- Dixit, A. (2014). Radifármacos para el manejo eficaz del cáncer. *Boletín del OIEA*, 20.
- Flores, C. M. (2005). *Buenas prácticas de manufactura aplicadas en la industria de fabricación de pastas alimenticias.* (Tesis de pregrado) Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Fontalvo, T. J. (2016). *La gestión avanzada de la calidad: metodologías eficaces para el diseño, implementación y mejoramiento de un sistema de gestión de la calidad.* Colombia.
- Fúquene, C. E. (2007). *Producción limpia, contaminación y gestión ambiental.* Colombia: Pontificia Universidad Javeriana.
- García, A. (2011). *Productividad y reducción de costos.* México.
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (12 de 09 de 2014). *Metodología de la investigación* (Quinta ed.). (M. G. S.A., Ed.) México, Mexico: Mcgraw Hill.
- Herrera, D., & Ortega, A. (2015). *Mejora de procesos mediante el levantamiento de un manual de buenas prácticas de manufactura y diseño de un sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control para una empresa de alimentos tradicionales del Ecuador.* (Tesis de pregrado). Universidad de las Américas, Ecuador.
- Ibarguen, M., & Duque, N. (2012). *Documentación de las buenas prácticas de manufactura (BPM) en la fábrica de champiñones SETAS OTÚN S.A.S. de la ciudad de Pereira.* (Tesis de pregrado) Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (2017). *Portal del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.* Obtenido de <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
- Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. (2015). Radiofármacos y diagnóstico temprano de cáncer. *Apps Nucleares*, 2-3.
- Instituto Peruano de Energía Nuclear. (2011). *Informe Científico Tecnológico.*

- Instituto Peruano de Energía Nuclear. (2012). *Instituto Peruano de Energía Nuclear*. Obtenido de <http://www.ipen.gob.pe/>
- Instituto Peruano de Energía Nuclear. (2013). *Informe de gestión*.
- Instituto Peruano de Energía Nuclear. (2015). *Informe de Gestión*. Perú.
- Instituto Peruano de Energía Nuclear. (2018). *Ioduro de sodio I-131*.
- Instituto Peruano de Energía Nuclear. (2018). *Manual de Procesos*. Perú.
- Instituto Peruano de Energía Nuclear. (2018). *Pertenectato de sodio Tc - 99m Solución Inyectable*.
- Instituto Peruano de Energía Nuclear. (2019). Obtenido de Instituto Peruano de Energía Nuclear: <http://www.ipen.gob.pe/index.php/productos/radioisotopos-y-radiofarmacos>
- International Atomic Energy Agency. (2008). *Perfil Estratégico Regional para América Latina y El Caribe (PER) 2007-2013. Salud Humana en América Latina y el Caribe a la luz del PER*.
- ISO. (1999). *Salas limpias y locales anexos*.
- Jawerth, N. (2014). Uso de radiofármacos para detectar y combatir enfermedades ocultas en el cuerpo humano. *Boletín del Organismo Internacional de Energía Atómica*, 11-13.
- Kalpakjian, S., & Schmid, S. (2002). *Manufactura, ingeniería y tecnología*. Prentice Hall.
- Martínez, M. (2004). Los grupos focales de discusión como método de investigación. *Heterotopía*, 59-72.
- Mejía, A., José, M., & Romero, G. (2012). *Mejora de la productividad a través de la implementación de buenas prácticas de manufactura para empresas dedicadas a la elaboración de alimentos para ganado. Empresa modelo: Agroindustrias Buena Vista*. (tesis de maestría) Universidad Don Bosco, El Salvador.
- Menéndez, F., Fernandez, F., Llana, F., Vásquez, I., Rodríguez, J., & Espeso, M. (2009). *Formación superior en prevención de riesgos laborales*. España: Lex Nova.
- Mora, C. E. (2009). "Nuevos enfoques" de las Buenas Prácticas de. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 38, 42-58. doi:10.15446/rcciquifa
- Moreno, J. (2011). Radiofármacos: Perspectivas actuales. 212 - 229.
- Oliva del Cid, M. (2011). *Elaboración de una guía de buenas prácticas de manufactura para el restaurante central del Itra Petapa*. (Tesis de maestría). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Osuna, J., Morales, A., & Alvarez, G. (2007). *Manual de buenas prácticas de manejo y procedimientos de operación estándar de sanitización en empaques de mango para exportación adecuado a las condiciones de Nayarit*. México.

- Palma, E. E. (2003). *Implementación de las buenas prácticas de manufactura en la industria cosmética*. (Tesis de pregrado) Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Pedrozo, M., Giménez, G., Velásquez, G., Galván, P., & Grossling, B. (2014). Medicina Nuclear en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción (IICS–UNA): Estado actual y proyecciones. 91 - 103.
- Planta de Producción de Radioisótopos. (2018). *Procedimiento PO008-JP00-PPRR. Venta de Productos de la Planta de Producción de Radioisótopos*. Perú.
- Red PARF. (2010). Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. *Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica*.
- Rezquellah, W. (2015). *Validación de los procesos de limpieza en la industria*. (Tesis doctoral) Universitat de Barcelona, España.
- Rodas, S. (2018). *Influencia de la aplicación de buenas prácticas de manufactura, en la calidad del queso tipo fresco, en plantas procesadoras de lácteos en la provincia de Chimborazo, Ecuador*. (Tesis de doctorado). Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.
- Solanes, S. (2016). *Tecnecio 99m: Radiofármaco de diagnóstico utilizado en la actualidad*. España.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2006). *Guidance for Industry - Investigating out-of-specification (OOS) test results for pharmaceutical production*. Estados Unidos: Food and Drug Administration.
- Vilches, M. (2016). *Diagnóstico de la implementación de las buenas prácticas de manufactura en centrales de producción de alimentos de clínicas y hospitales de la región metropolitana*. (Tesis de maestría). Universidad de Chile, Chile.
- Villacis, J. (2015). *Diseño y propuesta de un sistema de inocuidad alimentaria basado en BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) para Destiny Hotel de la Ciudad de Baños*. (tesis de maestría) Universidad Central del Ecuador, Ecuador.
- World Health Organization. (2018). *Global Cancer Observatory*. Obtenido de <https://gco.iarc.fr/>

# ANEXOS

## Anexo 1: Declaración de Autenticidad

A continuación, se muestra el formato de autenticidad y no plagio.

	UNIVERSIDAD RICARDO PALMA	Escuela de Posgrado
<b>DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO</b>		
<b>DECLARACIÓN DEL GRADUANDO</b>		
Por el presente, el graduando: (Apellidos y nombres)		
SOLÍS PILLACA, ROCÍO DEL PILAR		
en condición de egresado del Programa de Posgrado:		
MAESTRÍA DE INGENIERÍA INDUSTRIAL CON MENCIÓN EN PLANEAMIENTO Y GESTIÓN EMPRESARIAL		
deja constancia que ha elaborado la tesis intitulada:		
IMPLEMENTACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA Y LA MEJORA DE LOS PRODUCTOS MANUFACTURADOS EN UNA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS		
<p>Declara que el presente trabajo de tesis ha sido elaborado por el mismo y no existe plagio/copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica, de investigación, profesional o similar.</p> <p>Deja constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no ha asumido como suyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de la Internet.</p> <p>Asimismo, ratifica que es plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asume la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento y es consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.</p> <p>En caso de incumplimiento de esta declaración, el graduando se somete a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y los dispositivos legales vigentes.</p>		
 Firma	<u>28/06/2019</u> Fecha	

## Anexo 2: Matriz de consistencia

A continuación, se presenta la Matriz de consistencia utilizada en la investigación del estudio. (Ver Tabla 2.01).

Tabla 2.01:  
Matriz de Consistencia

Problemas Principal	Objetivos General	Hipótesis General	Variables Independiente	Indicador V.I.	Variables Dependiente	Indicador V.D.
¿Cómo influye la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en los productos terminados?	Determinar cómo influye la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en los productos terminados.	Si se implementa Buenas Prácticas de Manufactura, entonces se mejorará los productos manufacturados en una planta de producción de radioisótopos.	Buenas Prácticas de Manufactura	--	Productos manufacturados	--
Problemas Especifico	Objetivos Específicos	Hipótesis Especificas				
¿Cómo influye la estandarización del proceso de producción de yoduro de sodio (I-131) en asegurar la entrega de los productos a los clientes?	Determinar cómo influye la estandarización del proceso de producción de yoduro de sodio (I-131) en asegurar la entrega de los productos a los clientes.	Si se estandariza el proceso de producción de yoduro de sodio (I-131), entonces se asegurará la entrega de los productos a los clientes.	Proceso de producción de yoduro de sodio (I-131)	Si/No	Entrega de productos	Cantidad de lotes de I-131 fabricados
¿Cómo influye la estandarización del proceso de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m) en asegurar la entrega de los productos a los clientes?	Determinar cómo influye la estandarización del proceso de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m) en asegurar la entrega de los productos a los clientes.	Si se estandariza el proceso de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m) entonces se asegurará la entrega de los productos a los clientes.	Proceso de producción de pertecnetato de sodio (Tc-99m)	Si/No	Entrega de productos	Cantidad de lotes de Tc-99m fabricados
¿Cómo influye la implementación del procedimiento de limpieza y sanitización en asegurar la sanidad en las áreas limpias?	Determinar cómo influye la implementación del procedimiento de limpieza y sanitización en asegurar la sanidad en las áreas limpias.	Si se implementa el procedimiento de limpieza y sanitización, entonces se asegurará la sanidad en las áreas limpias de la planta de producción.	Procedimiento de limpieza y sanitización	Si/No	Sanidad en las áreas limpias	Cantidad de Áreas limpias que cumplen las especificaciones

Fuente: Elaboración Propia