



CONTRIBUCIÓN ESPECIAL

Estrategia de ciencia, tecnología e innovación del Centro Nacional de Biopreparados frente a la COVID-19

Tamara Lobaina Rodríguez,^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8182-7947>
José Benito De Armas Rodríguez,² <https://orcid.org/0000-0002-6663-4183>
Teresita Rodríguez Cabrera,³ <https://orcid.org/0000-0001-6821-3844>
Gabriel Odenis González García,⁴ <https://orcid.org/0000-0002-6670-9464>
Alexis Labrada Rosado,⁵ <https://orcid.org/0000-0003-0956-7946>
Isabel Cristina Rojas Gattorno,⁶ <https://orcid.org/0000-0002-8325-2582>
Odalis Espinosa López,⁷ <https://orcid.org/0000-0002-0943-8071>
Abel Cruz Bayo,⁸ <https://orcid.org/0000-0002-3126-6026>
Nilda Mieres Díaz,⁹ <https://orcid.org/0000-0001-5538-7730>
Mitchel Reyes Morgado,¹⁰ <https://orcid.org/0000-0003-0254-5453>
Yusleidys López Martínez,¹¹ <https://orcid.org/0000-0001-6964-7935>
Alexei Fernández Durand,¹² <https://orcid.org/0000-0001-5172-5499>
Heidys Lorenzo Jaime,¹³ <https://orcid.org/0000-0001-6051-3236>

¹ Investigador Titular, Directora General del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

² Tecnólogo de Segundo Nivel, Director Adjunto del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

³ Biotecnólogo de Primer Nivel. Vicepresidenta Primera del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

⁴ Tecnólogo de Primer Nivel, Director de Producción del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

⁵ Investigador Titular, Director de Investigación Desarrollo del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

⁶ Biotecnólogo de Primer Nivel, Directora de Control de la Calidad del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

⁷ Biotecnólogo de Primer Nivel, Directora de Aseguramiento de la Calidad del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

⁸ Tecnólogo de Primer Nivel, Director de Ingeniería del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

⁹ Tecnólogo de Primer Nivel, Directora de Comercial y de Negocios del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

¹⁰ Sub-Director de Producción del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

¹¹ Directora de Economía del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

¹² Director de Logística del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

¹³ Directora de Capital Humano del Centro Nacional de Biopreparados (BioCen). La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: lobaina@biocen.cu

Palabras clave

industria biofarmacéutica; investigación-desarrollo; ciencia e innovación; COVID-19; SARS-CoV-2

RESUMEN

El Centro Nacional de Biopreparados, entidad de ciencia y tecnología integrada a las acciones del Estado para la actualización del modelo económico, asume nuevos retos ante la COVID-19 en su actividad de ciencia e innovación. En solo 10 semanas se desarrolló y registró un medio de transporte para SARS-CoV-2; se introdujo en los protocolos de prevención la aplicación de Biomodulina T® con más de 10 000 adultos mayores tratados, sin que ninguno haya adquirido la enfermedad; se introdujeron dos nuevos medicamentos derivados de la investigación, y se entregaron 2,8 millones de unidades de otros ocho productos. Los principales elementos dinamizadores de la generación de productos innovadores fueron



adaptados a las nuevas condiciones, especialmente la gestión del capital humano altamente calificado y motivado, el aprovechamiento más intensivo de las capacidades productivas y analíticas, cumpliendo con los elevados estándares regulatorios, la estructura empresarial, el sistema logístico y la gestión comercial.

Science, technology and innovation strategy of the National Center for Biological Products against COVID-19

ABSTRACT

The National Center of Biological Products, a Science and Technology entity integrated into the actions of the State to update the economic model, takes on new challenges facing COVID-19 in its science and innovation activity. In just 10 weeks, a transport medium for SARS-CoV-2 was developed and registered; the application of Biomodulin T® was also introduced into the prevention protocols with more than 10 000 older adults treated, without any subject having acquired the disease. Two new drugs derived from the research were introduced and 2,8 millions of units of other eight products were produced. The main dynamic elements leading into the generation of innovative products were adapted to the new conditions, especially the management of highly qualified and motivated human capital, the most intensive use of productive and analytical capacities, complying with the high regulatory standards, the business structure, the logistics system, and commercial management.

Keywords

biopharmaceutical industry; research-development; science and innovation; COVID-19; SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

La concepción integradora y coordinada del desarrollo de la ciencia, unida a la voluntad política del Estado cubano de desarrollar la biotecnología, y a potenciar formación y consagración de una gran cantidad de científicos, permitieron contar con un recurso humano altamente calificado y una infraestructura adecuada para poder asumir la decisión estratégica de convertir la biotecnología en una de las prioridades para el desarrollo económico. ^(1,2) El reto actual de esta industria es transformar su potencial en resultados de mayor impacto económico y en la salud de la población. Para ello es necesaria la aplicación de métodos y enfoques innovadores que integren, de manera armónica y eficiente, todas las actividades de la empresa, incluyendo la investigación, el desarrollo y la innovación con la introducción y generalización de productos y servicios en el mercado. ^(3,4,5)

La innovación constituye, para la empresa, una importante herramienta, tanto aplicada a los productos y los procesos existentes como en la introducción de nuevos productos, lo que representa una oportunidad de crecimiento y de expansión. ^(6,7) A su vez, la innovación, conjuntamente con la informatización y la comunicación social, son consideradas por el Presidente del país, Miguel Díaz-Canel Bermúdez, y el profesor Jorge Núñez como pilares en la gestión del Gobierno cubano para propiciar soluciones innovadoras desde la ciencia en el enfrentamiento a la pandemia de la COVID-19. ⁽⁸⁾

En la nueva estrategia de desarrollo del sector empresarial y de servicios en el país se conciben modelos de innovación para la creación de cadenas productivas o de valor, que fueron definidos por van der Heyden y Camacho, en 2006, como el sistema constituido por actores interrelacionados y por una sucesión de operaciones de producción, transformación y comercialización de un producto o grupo de productos en un entorno determinado, el que abarca, además, el suministro de insumos y equipos relevantes, servicios y normas que intervienen significativamente en dichas actividades. ⁽⁹⁾

Más recientemente (2020), Nova y su colectivo de autores identifican la cadena productiva como un conjunto articulado de actividades económicas integradas en términos de mercado, tecnología y capital, interpretada también como una relación de acuerdos o contratos de comercialización entre productor y comerciante, que puede ser simple (entre dos partes o en una línea secuencial de procesos), o compleja (con la participación variada de agentes, empresas y entidades). ⁽¹⁰⁾

El Centro Nacional de Biopreparados (BioCen) constituye una de las principales instituciones de la industria biotecnológica cubana. En el año 2013, luego de la creación de la Organización Superior de Dirección Empresarial (OSDE) Bio-CubaFarma, fue categorizado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA) como una Entidad de Ciencia, Tecnología e Innovación (ECTI) con categoría de Cen-

tro de Investigación, y con retos formativos importantes para sus cuadros y trabajadores.

BioCen tiene un avanzado Sistema de Gestión de la Calidad (SGC), con cerca de 25 años de experiencia, certificado según la ISO 9001:2015 por Lloyd Register Quality Assurance (LRQA) del Reino Unido y la Oficina Nacional de Normalización (ONN) de Cuba, con certificaciones nacionales y extranjeras del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). La institución cuenta con un elevado nivel técnico y de experticia de su personal, habituado a un ambiente de innovación en todas sus áreas.

En este 2020, la pandemia del nuevo coronavirus ha desafiado la capacidad de respuesta de los sistemas de salud en la mayoría de los países. Así, dentro de la estrategia de Cuba y de la OSDE BioCubaFarma para el enfrentamiento a la enfermedad se prevé la reorientación de productos en fase de desarrollo o registrados para otras enfermedades para su evaluación en el manejo de la COVID-19 y el empleo de la inmunoterapia con productos innovadores generados por la industria farmacéutica. ⁽¹¹⁾

El presente artículo aborda las experiencias de BioCen para asegurar el incremento de las producciones propias, las contratadas por otras entidades y los nuevos desarrollos de productos destinados a la COVID-19.

DESARROLLO

Escalado productivo de biofármacos mediante el esquema de producciones por contrato

BioCen es una empresa concebida desde sus inicios como complemento industrial del desarrollo científico de la biotecnología cubana. Es, por lo tanto, una institución con gran experiencia y resultados en el encadenamiento productivo y más aún en la construcción de cadenas de valores con empresas y centros científicos a partir de la transferencia tecnológica de procesos y productos y el codesarrollo a escala industrial de productos innovadores. ⁽¹²⁾

De acuerdo con su misión y con su alta capacidad industrial instalada, BioCen responde plenamente al concepto actual de 'Organización de Fabricación por Contrato' (CMO por sus siglas en inglés). En el sector farmacéutico, una organización de este tipo, es una empresa que presta servicios o es subcontratada por otras empresas para proporcionar servicios integrales que pueden incluir desde el desarrollo hasta la fabricación a gran escala de medicamentos, ya sea de etapas específicas de la fabricación como de todo el producto.

Esto permite a la empresa titular externalizar esos aspectos del negocio, y compartir así los riesgos asociados al desarrollo e introducción comercial. La especialización de los

CMO les permite ventajas competitivas en aspectos de eficiencia productiva y particularmente en el cumplimiento de los requisitos regulatorios, lo cual es un elemento clave para el Registro Sanitario y la introducción en los mercados. ⁽¹³⁾

Sobre la base de esta afirmación, resulta significativo resaltar que BioCen tuvo la misión de fabricar 10 productos (BioTransVir-BTV, Biomodulina T, Heberon Alfa R 3M, Hebertrans, Curavidax, Jusvinza, HeberFeron, SURFACEN, EPOCIM y VAMENGOG), además de desarrollar en tiempo récord de solo 10 semanas a ciclo completo, registrar en el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) y producir un nuevo diagnosticador BioTransVir-BTV para el transporte de muestras clínicas para el diagnóstico por PCR. De los 10 productos, dos se derivan de la I+D propia, mientras que ocho son resultados de la organización de cadenas de valores que involucra a BioCen en los procesos correspondientes al producto terminado, además, de efectuar ensayos de control de la calidad. BioCen cuenta con todas las Licencias Sanitarias de Operación Farmacéutica (LSOF) otorgadas por el CECMED.

Mejoras tecnológicas emprendidas a partir de la diversificación de cadenas de valores con el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

Un elemento esencial dentro de la política para la reorganización del sistema de ciencia, tecnología e innovación cubano se encuentra el fortalecimiento de la actividad de ciencia, tecnología e innovación en las OSDE, sobre la base de las prioridades, impulsando el crecimiento del financiamiento empresarial y la aplicación del método científico en su gestión con la inserción de la innovación en las cadenas productivas y de valor. ⁽¹⁴⁾

En este período de la epidemia de la COVID-19, el papel de BioCen ha sido determinante, asumiendo las etapas de producción (formulación, llenado aséptico, liofilización, inspección óptica, envase, ensayos de control de calidad, almacenamiento, preparación de la cadena de frío y despacho comercial). En este sentido, BioCen participó con un rol fundamental garantizando más de 3 millones de unidades físicas de medicamentos destinados a los protocolos de atención a la COVID-19, de los cuales los mayores volúmenes fueron los solicitados por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (figura 1).

Las operaciones asépticas constituyeron un elemento de alta criticidad para el aseguramiento de la calidad y la seguridad de los productos biofarmacéuticos.

Teniendo en cuenta las múltiples evidencias positivas registradas al aplicar el Heberon 3M, dentro del protocolo de atención a pacientes hospitalizados con la COVID-19, en

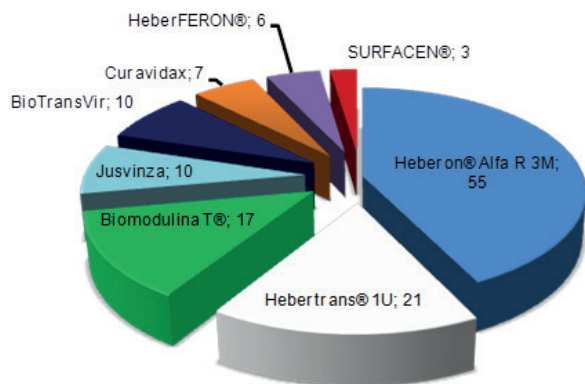


Fig. 1. Cantidad de lotes fabricados por productos.

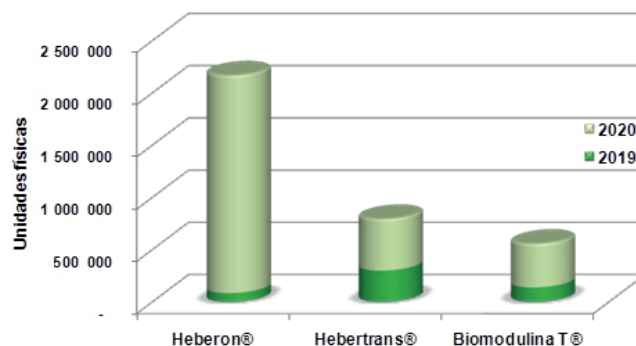


Fig. 2. Comparación de niveles productivos por productos antes y después de COVID-19 (2019/2020).

cuanto a la marcada proporción de pacientes con alta hospitalaria (sin síntomas clínicos ni radiológicos, sin virus detectable por RT-PCR), así como la reducción notable de la tasa de letalidad (número de muertes confirmadas entre número de casos confirmados), resultó un propósito esencial satisfacer la demanda solicitada. ⁽¹⁾ Es por ello que de un plan inicial de 150 000 unidades físicas propuestas para el 2020, se logró la producción de 2 millones de unidades, incrementándose en 13 veces la demanda anual, lo que marcó un significativo récord productivo.

La figura 2 evidencia los niveles productivos alcanzados antes (2019) y después de la COVID-19 (hasta agosto 2020), identificando un incremento de la cantidad de unidades físicas fabricadas de Heberon, Hebertrans y Biomodulina T® de 25, 2 y 3 veces, respectivamente. El éxito para alcanzar este incremento productivo requirió llevar a cabo una alianza estratégica entre diversas entidades del país, en particular para el completamiento de materias primas con Laboratorios AICA, adquisición de insumos estériles con el CIGB, diseño e instalación de un sistema cerrado para la dosificación de nitrógeno en las áreas de formulación y llenado con la comprobación de la pureza del gas, con la Empresa de Gases Industriales y la Empresa de la Química del MINDUS. La innovación aseguró la estabilidad de las composiciones al lograr un ambiente controlado libre del efecto negativo del oxígeno. De igual manera, se destaca la participación de GEOCUBA, con la sustitución de importaciones para las etiquetas de los productos y DURERO Caribe con la fabricación de estuches.

La estrategia de integración con las empresas de BioCubaFarma y los diferentes actores de la economía nacional propició la sostenibilidad de los procesos productivos, logrando satisfacer la demanda del sistema nacional de salud (SNS) y las exportaciones.

Por otro lado, el SGC implementado en BioCen incluyó, como parte integral, la revisión de los códigos de BPF y sus documentos complementarios, según los tipos de productos y formas farmacéuticas que se fabrican en las plantas productivas.

Las BPF están dirigidas a disminuir los riesgos inherentes en cualquier producción, evitar contaminaciones cruzadas y mezclas entre productos. Para evitar este riesgo se implementan requisitos que son monitorizados continuamente mediante la evaluación de su eficacia, sobre la base de un sistema documental sólido integrado por procedimientos, registros de calidad, especificaciones, expedientes maestros, inspecciones de autocontrol, controles de la calidad, calibraciones a instrumentos, validaciones de áreas y procesos, auditorías internas, manejo de no conformidades, gestión de los cambios y la liberación de los lotes desde los materiales de entrada hasta los productos intermedios y terminados.

La fabricación por contrato durante las campañas productivas de Heberon 3M requirió la implementación de acciones como la solicitud al CECMED de la certificación de BPF para la exportación del producto a nivel internacional y la implementación de mejoras en el proceso productivo, que garantizó la obtención de altos rendimientos sin lotes rechazados por no conformidades.

Igual reto demandó el codesarrollo industrial de otros productos identificados con oportunidades potenciales como el Jusvinza (CIGB 258), para el cual se logró la transferencia tecnológica del producto a la planta de parenterales liofilizados de BioCen, en el contexto de un esquema contractual de un proyecto de investigación-desarrollo (I+D), en correspondencia con los procedimientos establecidos en la empresa.

En el cronograma de las tareas comprendidas en el proyecto se ejecutó la validación del proceso tecnológico demos-

trando la consistencia de la producción. La trascendencia del escalado industrial del nuevo medicamento se aprecia en el perfil de seguridad demostrado y la supervivencia mayor del 94 % de los pacientes que padecieron de COVID-19, lo cual dio lugar a su aprobación en el protocolo nacional de tratamiento para pacientes en estadios graves y críticos.

Una actualización de los requisitos de calidad de todo el esquema tecnológico mediante la búsqueda y aplicación de guías o regulaciones a niveles nacional e internacional sobre la base del cumplimiento de los códigos de las BPF en tiempos de pandemia fue realizada para contar con las herramientas necesarias y garantizar una fabricación segura y controlada.

La administración de riesgos como herramienta fundamental para los análisis de cada posible desviación o no conformidad fue una práctica revisada y actualizada en el análisis de los procesos y para la toma de decisiones. Varias acciones con procedimientos excepcionales fueron presentadas y avaladas por parte del CECMED, entre ellos:

- Extensión por seis meses de las tres LSOF con vigencia hasta el 31 de octubre 2020.
- Encuentros técnicos, asesoría o consultoría con nuevas estrategias adecuadas a los cambios o trámites realizados bajo las nuevas circunstancias de la pandemia.
- Utilización de herramientas informáticas fiables y seguras para el intercambio y evaluación de la documentación generada durante los trámites de la empresa.
- Evaluación de todas las acciones regulatorias, y la valoración de los riesgos y oportunidades de conjunto con la entidad reguladora nacional, con la participación de la dirección de calidad y asuntos regulatorios para todas las estrategias a seguir en cada trámite o toma de decisiones fundamentales.
- Realización de la auditoría externa de mantenimiento al SGC por la Oficina LRQA, utilizando la modalidad de auditoría de escritorio, a distancia, que requirió el envío de más de 200 documentos, obteniendo resultados satisfactorios, sin inconformidades detectadas, lo que denota la robustez del ambiente de calidad sostenido en cada proceso en la empresa

Estos aspectos permitieron que BioCen mantenga las LSOF para todos sus productos y en todas las plantas productivas y que cuente con las certificaciones de BPF para la mayoría de ellos.

Una plataforma analítica destinada a la liberación de medicamentos y producciones nacionales

Ante las necesidades crecientes de varias empresas de la OSDE BioCubaFarma y de otras entidades del país en ensa-

yos especializados para la evaluación de productos cubanos, constituyó un reto para la Dirección de Control de la Calidad de BioCen, proveer una plataforma analítica con altos estándares regulatorios avalada con el Certificado de Acreditación de Ensayos, según la norma ISO 17025:2017, por la Oficina Nacional de Acreditación de la República de Cuba. ⁽¹⁵⁾

La implementación y diversificación de los ensayos analíticos posibilitó la creación de nuevas cadenas de valores con la participación de diferentes fabricantes, y aseguró el soporte técnico para la evaluación del control de la calidad de sus productos. La estrategia de trabajo garantizó la liberación de productos líderes demandados por el SNS, así como los correspondientes resultados esperados de productos en las etapas de desarrollo, registro sanitario, otorgamientos de licencias de fabricación y transferencias tecnológicas, con vital importancia para el enfrentamiento a la COVID-19.

La evaluación de los productos y su liberación analítica requirió la adecuación y actualización de procedimientos ajustados a los indicadores de las especificaciones para cada producto. Cada método analítico implementado fue aprobado por el fabricante, teniendo en cuenta el estado regulatorio y las características de las instalaciones, el equipamiento y los reactivos disponibles, la calificación del personal y la validación de la técnica exigida. ⁽¹⁶⁾

El soporte técnico ofrecido por BioCen, la interacción y colaboración con los fabricantes posibilitó la contratación de estudios, ejecuciones de ensayos y liberaciones analíticas con alcance para todo el ciclo de vida de un producto desde su diseño y desarrollo incluyendo su uso en la fase de ensayos no clínicos, ensayos clínicos, introducción industrial, hasta la obtención del registro sanitario y su licencia de fabricación.

La plataforma analítica resultó ventajosa al suplir el déficit de financiamiento de las empresas en la compra de reactivos, materiales, equipamientos, así como la ejecución de nuevas inversiones y la contratación en el extranjero de ensayos para de control de la calidad. Además de varias empresas de la OSDE BioCubaFarma, las necesidades de ensayos se extendieron a instituciones de salud pública tales como el Instituto Nacional de Oncología y Radiología (INOR), la Agencia de Energía Nuclear y Tecnologías de Avanzadas (AENTA) adscrita al Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medioambiente, el Centro de Isótopos (CENTIS) y al Centro de Sanidad Agropecuaria (CENSA) del Ministerio de Educación Superior.

Otros sectores industriales, como la empresa MATHISA del Ministerio de Industrias y dos empresas pertenecientes a la Zona Especial de Desarrollo del Mariel (ZEDM), demandaron servicios analíticos para la liberación de sus producciones con aplicación en el ámbito higiénico-sanitario, de gran demanda en las instituciones de salud y por la población.

La estructuración del soporte técnico para la ejecución de los procesos analíticos acreditados que conforman la plataforma permitió a los fabricantes nacionales contar con una opción para la contratación del control de la calidad de sus productos con la emisión de resultados seguros y confiables.

BioCen avaló la calidad final de varios medicamentos altamente demandados para el tratamiento de la COVID-19, tales como Heberon, Hebertrans, Jusvinza, Biomodulina T®, diversos hemoderivados, suero de cloruro de sodio, y garantizó la evaluación de nuevos productos vacunales involucrados en diversos protocolos de ensayos clínicos, lo que permitió su abastecimiento en los hospitales en tiempo inminente, así como el destino comercial de los productos por sus empresas.

Se amplió el rango de técnicas analíticas que se ejecutan en los laboratorios en más de 40 y hasta el mes de septiembre del presente año se ejecutaron 80 691 ensayos.

Desarrollo clínico de la Biomodulina T® y el encadenamiento productivo para incrementar los niveles de la producción

Durante la etapa de prevención de la enfermedad, BioCen anunció la posibilidad del empleo de la Biomodulina T®, inmunomodulador biológico con potenciales efectos restauradores del sistema inmunológico en el adulto mayor, como estrategia preventiva para el enfrentamiento de la COVID-19. Un equipo de investigadores concentró sus esfuerzos en varios protocolos de estudios clínicos para esta nueva aplicación, los cuales fueron presentados en el marco del Comité de Innovación MINSAP-BioCubaFarma. El uso preventivo para grupos vulnerables de adultos mayores, basado en un nuevo esquema posológico optimizado, fue aprobado por el MINSAP. El producto fue aplicado en la totalidad de los hogares de ancianos del país y su efectividad en ese contexto está siendo monitorizada mediante dos ensayos clínicos con la colaboración del Centro de Investigaciones sobre Envejecimiento, Longevidad y Salud (CITED) y el Instituto de Hematología e Inmunología.^(17,18)

Otros dos ensayos clínicos están en ejecución, uno de ellos con el Instituto Finlay de vacunas, que evalúa el efecto sinérgico con un estimulador de la inmunidad innata en adultos mayores, y otro que evalúa su efecto en otro grupo altamente vulnerable: pacientes con inmunodeficiencia renal crónica bajo hemodiálisis.⁽¹⁹⁾

Por último, un quinto estudio se inició para evaluar la efectividad y seguridad de la intervención destinada a la protección de adultos mayores ante eventos de transmisión local de la COVID-19. En total, en esas intervenciones se han involucrado algo más de 12 300 individuos y sus resultados

están siendo evaluados para próxima divulgación en revistas especializadas.

Es reconocido el impulso impregnado por el equipo de trabajo y los resultados obtenidos en las diversas intervenciones clínicas y la retroalimentación de los datos obtenidos en los parámetros favorables de salud registrados. Su contribución posibilitó registrar las más elevadas cifras en la distribución nacional del producto, con alcance a todas las provincias del país y, en particular, a todos los hogares de ancianos, centros de atención psicopedagógicos y hospitales psiquiátricos. El empleo del inmunomodulador consiguió una excelente aceptación y un amplio conocimiento para su aplicación en el segmento poblacional seleccionado con mayor riesgo de avanzar hacia cuadros más complicados de la enfermedad, por lo que su demanda se incrementó a más de 300 000 viales equivalentes a no menos de 25 000 tratamientos.

Como consecuencia de la situación económica que atraviesa Cuba, fundamentalmente debido al férreo bloqueo impuesto por los Estados Unidos de Norteamérica, revistió vital importancia la búsqueda de alternativas en el territorio nacional para lograr el aseguramiento de todas las operaciones de fabricación en BioCen.

En el contexto actual de la pandemia, al incremento de los precios de los suministros de muchos de los proveedores, se suman las dificultades desde el punto de vista logístico para el arribo al país de materias primas y materiales. El período estuvo matizado por un intercambio constante con la dirección de operaciones de BioCubaFarma, fortalecido con la consolidación de una dirección logística en BioCen que posibilitó un mayor seguimiento a todo el ciclo de reaprovisionamiento.

La industria biofarmacéutica cubana utiliza varios insumos comunes para diferentes procesos fabriles que se realizan en BioCen. Por ello, el movimiento interno entre las empresas tuvo un papel primordial para asegurar la continuidad de las producciones destinadas a la lucha contra la COVID-19. La gestión de 27 órdenes de traslado con más de 70 insumos por un importe total de 92 027 CUP facilitó la continuación de las operaciones sin depender de una importación.

Ante el incremento de la demanda de producción de Biomodulina T®, BioCen requirió la ampliación del sistema de provisión de materia prima biológica (timo bovino) alcanzando hasta tres veces los niveles de recolección en un año. La integración con el Grupo Empresarial de la Industria Alimentaria (GEIA) desempeñó un papel determinante, al que se adicionaron el Grupo Empresarial Ganadero del MINAG y las entidades de sacrificio del ganado perteneciente a las Fuerzas Armadas Revolucionarias.

Por otro lado, se introdujo la sustitución del material de envase secundario utilizando los sitios de fabricación de etiquetas provistas por GEOCUBA y de estuches por DURERO Caribe, con lo que se acortaron significativamente los ciclos de aprovisionamiento de los insumos requeridos y se obtuvo un significativo ahorro de importaciones. Con estas acciones se incorporaron nuevos proveedores nacionales, lo que demuestra la importancia del encadenamiento productivo para lograr los objetivos propuestos.

Con el propósito de aumentar los tamaños de lotes, se implementaron cambios tecnológicos en el proceso productivo para cumplir con las altas demandas del inmunomodulador, así como con las exigencias regulatorias en las etapas de obtención del ingrediente farmacéutico activo, para lograr las certificaciones necesarias con destino a la exportación del producto. Entre las mejoras incorporadas se implementaron las que siguen:

- Ampliación y evaluación de nuevos proveedores de timo bovino y material de envase secundario.
- Mejoras en el proceso de fabricación del IFA de la Biomodulina T[®].
- Transferencia de la formulación para las áreas de producción de parenterales.

Entre el 2017 y el 2019 los volúmenes productivos acumulados alcanzaron las 254 000 unidades distribuidas. Sin embargo, en el primer semestre del 2020, las entregas de este producto al SNS ascendieron a 280 000 unidades, récord productivo, con una proyección de alcanzar las 500 000 unidades al cierre del año (figura 3).

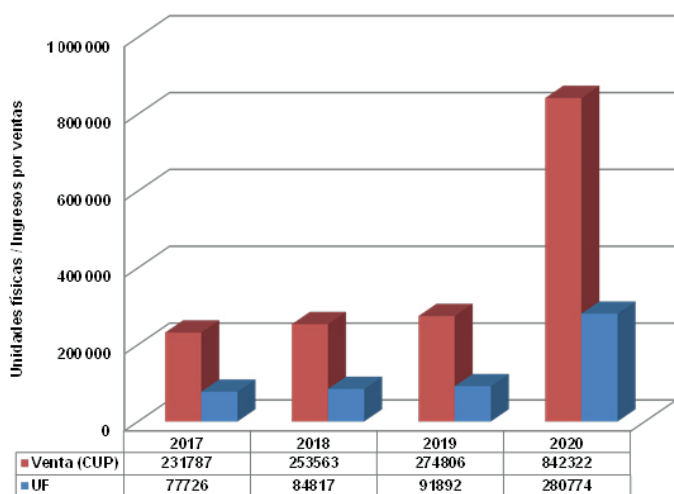


Fig. 3. Comportamiento de la distribución comercial de Biomodulina T[®] al MINSAP en los últimos años y el primer semestre del 2020.

Desarrollo de un nuevo medio de transporte para virus utilizado en el diagnóstico de COVID-19 mediante RT-PCR

El sistema de diagnóstico de la COVID-19 requiere del uso de un medio para el transporte de las muestras hacia los laboratorios de PCR. Ante las dificultades e intermitencia en la importación de este producto, se decidió en coordinación con el MINSAP su desarrollo por BioCen. Se trata de un producto cualitativamente nuevo en la cartera de productos del centro, pues no es propiamente un medio de cultivo microbiológico, es un medio de cultivo de células superiores y un reactivo para laboratorios de biología molecular. BioCen incursiona así en un nuevo campo.

La colaboración científica y la innovación tecnológica fueron claves para el desarrollo en tiempo récord del medio de cultivo BioTransVir-BTV. En apenas una semana se inició el escalado productivo, y en solo 60 días se obtuvo el registro sanitario del producto. Un papel clave lo desempeñó la interacción estrecha con el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). También colaboraron en la evaluación del producto el CIGB, el Hospital Salvador Allende, el Hospital Luis Díaz Soto y el Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de La Habana.

La evaluación del desempeño clínico del producto se realizó utilizando la prueba de RT-PCR para el ARN del SARS-CoV-2 en muestras nasofaríngeas y orofaríngeas de pacientes en comparación con productos comerciales.^(20,21) Los resultados fueron reproducibles y permitieron asegurar que el medio de transporte para virus realizado por BioCen preserva el ARN viral y conduce al diagnóstico fiable de la presencia del virus. El conjunto de las evaluaciones analíticas y de desempeño, así como la información del desarrollo del proceso tecnológico productivo, que evidenció la consistencia de este y su transferencia tecnológica a las instalaciones industriales, permitió la obtención del registro sanitario del nuevo diagnosticador otorgado por la autoridad regulatoria nacional, CECMED, así como la obtención de la correspondiente LSOF para todas las etapas de fabricación del nuevo diagnosticador.⁽²²⁾

El desarrollo a escala industrial del producto se logró no solo gracias a la experiencia y experticia en la fabricación de medios de cultivo que posee BioCen, sino también a la creatividad de los investigadores y especialistas que determinaron el uso de los viales de vidrio existentes y el empleo de las líneas de llenado para los productos parenterales. Para su producción de forma inmediata han cooperado el IPK y empresas del grupo identificando materias primas en inventarios de lento movimiento.

Resultó importante también la integración y colaboración de BioCen con la Empresa Comercializadora de Medicamen-

tos (EMCOMED) al definir las pautas de distribución y entrega que resultaron novedosas para los diagnosticadores, con un nivel de respuesta inmediata para alcanzar los diferentes puntos que realizan pruebas de COVID-19.

El desarrollo de este producto, junto con el emprendido por CNEURO del hisopo, ha contribuido a mantener la continuidad del sistema de diagnóstico en el país y tiene la potencialidad e intención de sustituir completamente la importación de estos insumos clave. Desde abril hasta los primeros días de septiembre, el sistema de salud de Cuba recibió cerca de 55 000 unidades, lo que denota un ahorro en importaciones. A partir de septiembre se ha trazado la meta de producir 10 000 unidades diarias. Se prevén y acometen inversiones para implementar la producción en tubos plásticos.

El nuevo producto se incorpora a la cartera de medios de cultivo de BioCen y como parte de la estrategia del país de estimular al máximo la producción nacional de todos aquellos productos que intervienen en los procesos de diagnóstico y tratamiento de la COVID-19. ⁽¹¹⁾

Atendiendo a que estos resultados pueden ser aplicados en todos los centros identificados por el SNS para su generalización y que, sin dudas, contribuirán a la generación de conocimiento en la comunidad científica en el enfrentamiento a la epidemia de la COVID-19, se ampliaron los datos de la evaluación externa mediante los protocolos de ensayos establecidos, los cuales permitieron la obtención del Registro Sanitario del nuevo diagnosticador otorgado por la autoridad reguladora nacional, CECMED.

Con relación al mantenimiento del estatus regulatorio en las plantas productivas, ante la inclusión del nuevo producto demandado en función de esta situación excepcional, se llevaron a cabo varias acciones relacionadas con el diseño, desarrollo, fabricación y comercialización del Medio de Transporte para Virus (BioTransVir-BTV), entre las cuales se destacan:

- Realización de la transferencia tecnológica de los lotes del nuevo producto a la Planta de Productos Parenterales 3, con la elaboración de toda la documentación que demuestra la consistencia de los resultados con sus especificaciones.
- Intercambios técnicos con la autoridad reguladora CECMED mediante correo electrónico y videoconferencias, para establecer el camino regulatorio a seguir.
- Ejecución de los trámites para el logro del Registro Sanitario y la modificación de la Licencia Sanitaria de Operaciones con Diagnosticadores que incluyó todas las etapas de fabricación del nuevo diagnosticador. ⁽²²⁾

En este período de enfrentamiento de la pandemia, BioCen aunó a sus resultados investigativos su experiencia en el desarrollo de diagnosticadores y la disposición de sus instalaciones fabriles certificadas, con la búsqueda de soluciones tecnológicas y el aprovechamiento de sus inventarios de lento movimiento, introduciendo al mercado en un corto período la distribución del BioTransVir-BTV necesario como soporte para la toma de muestras en el diagnóstico. Este nuevo diagnosticador abrió una oportunidad en la sustitución de importaciones y una soberanía tecnológica para el control y manejo de la enfermedad.

A su vez, para el BioTransVir-BTV se implementó una estrategia de distribución diferente dentro del grupo de diagnosticadores logrando la integración del MINSAP-EMCOMED-BioCen, con un nivel de respuesta inmediata para alcanzar los diferentes puntos del país donde se efectúan los ensayos a las muestras de los individuos sospechosos.

Actividad comercial con alcance nacional y a la exportación a nuevos mercados

La actividad comercial y de negocios se orientó hacia los nuevos objetivos de desarrollo de la empresa y a las necesidades de los clientes, desarrollando acciones, campañas y convenios enfocados a la ampliación de servicios y la atención concreta del mercado y sus clientes. Especial atención se dedicó a la preparación de envíos para asegurar su distribución en el momento oportuno, en la forma y cantidad correctas, en el lugar preciso y al precio adecuado.

La amplia gama de productos propios y los fabricados a solicitud de los clientes tales como el CIGB y el Centro de Inmunología Molecular (CIM), con particular interés de incorporarlos de manera inminente para el enfrentamiento a la pandemia de la COVID-19 en sus diferentes etapas, tanto al territorio nacional como para la exportación, demandó una estrecha y coordinada integración entre las empresas de la organización. La preparación de los envíos siguió los procedimientos y especificaciones de salida para la distribución nacional a través de la empresa EMCOMED, así como la definición de cadena de frío a estructurar teniendo en cuenta los períodos de transportación nacional o el destino de exportación.

La actividad demandó un elevado volumen de las operaciones en el proceso de preparación y distribución, con la supervisión del sistema de aseguramiento de la calidad de la empresa, y el de las entidades Servitaly y Cuba Control, autorizadas para dichas funciones. Para las 16 provincias del país se prepararon cerca de 1,2 millones de unidades físicas de los medicamentos Biomodulina T[®], Hebertrans, Heberon 3M y Heberferon. Asimismo, cifras de 1,7 millones de viales de estos medicamentos fueron destinados a seis países de América Latina y África.

Por otro lado, la actividad comercial se orientó a la oportunidad de acceder a nuevos mercados para la exportación de los productos (Biomodulina T® y Trofin), y los servicios analíticos brindados por BioCen. Durante el período del 2017 al 2020 se logró la exportación a 10 países con mayor presencia en América Latina (7) y menor en Asia (3), incorporando en el 2020 tres nuevos mercados de las regiones África, Europa y América Latina, lo que marca en esta última etapa un significativo crecimiento de la Biomodulina T® y de los ensayos analíticos.

Gestiones de mantenimiento a los equipos y sistemas vinculados con la actividad productiva

Las industrias pertenecientes al sector biofarmacéutico se enfrentan a retos y oportunidades importantes ya que poseen modernas instalaciones, con equipamiento y sistemas auxiliares de diseños complejos y un elevado grado de automatización. Rigurosos esquemas de mantenimiento programado a las instalaciones son requeridos para garantizar la producción, centrando sus esfuerzos en los conceptos de mejora continua.

Las afectaciones del genocida bloqueo de los Estados Unidos no han impedido que, ante la falta de piezas de repuesto, el talento y la creatividad de sus especialistas y técnicos lograran mantener en plena disposición el equipamiento y la tecnología instalada, garantizando la calidad, seguridad y eficacia de los fármacos allí fabricados. ⁽²³⁾

Un extraordinario vínculo entre BioCen y el Centro de Estudios en Ingeniería de Mantenimiento (CEIM), centro de referencia nacional en la ingeniería de mantenimiento perteneciente a la Universidad Tecnológica de La Habana José Antonio Echeverría, posibilitó la preparación técnico-profesional de varios de los especialistas que hoy atienden el mantenimiento y la reparación del moderno equipamiento de las plantas productivas.

Las acciones de identificar e implementar mejoras para potenciar la toma de decisiones durante la fase operación-mantenimiento de acuerdo con el indicador de confiabilidad operacional, ⁽²⁴⁾ la jerarquización de los sistemas auxiliares y los activos tecnológicos en las empresas biofarmacéuticas, ⁽²⁵⁾ el análisis de los factores que más inciden en la confiabilidad operacional para procesos esenciales de la cadena productiva, ⁽²⁶⁾ son algunos de los resultados de investigaciones desarrolladas en la empresa durante el período (enero-julio 2020).

Los valores del índice de disponibilidad operacional alcanzados para el equipamiento fundamental involucrado en los procesos críticos de la producción de vacunas y parenterales, registran cifras de 0,89 (en 2018), 0,96 (en 2019) y 0,97 (en el

primer semestre del 2020). Este indicador de disponibilidad operacional reflejó una disminución del número de fallos, así como del tiempo medio para la ejecución de las reparaciones, a pesar del significativo incremento de los volúmenes productivos alcanzados en la última etapa.

La experticia y la integración del conocimiento entre especialistas y técnicos en las intervenciones realizadas demostró que el mantenimiento es una poderosa herramienta para incrementar la productividad y que es un elemento clave para enfrentar la creciente competitividad del mercado, con un impacto directo en el producto y el servicio que se ofrece al cliente.

Compromiso con el futuro, coherencia y audacia en la transformación de las ideas en acciones es lo que distingue al colectivo de BioCen, fiel a la vigencia del pensamiento del Comandante en Jefe Fidel Castro al expresar: "La ciencia, y las producciones de la ciencia deben ocupar algún día el primer lugar de la economía nacional. Pero partiendo de los escasos recursos, sobre todo de los recursos energéticos que tenemos en nuestro país, tenemos que desarrollar las producciones de la inteligencia, y ese es nuestro lugar en el mundo, no habrá otro". ⁽²⁷⁾

Desafíos operativos y tecnológicos para la mayor eficiencia energética

Los resultados obtenidos en el proceso de implementación de la norma NC-ISO 50001:2018 marcaron una pauta de gran importancia en la estrategia empresarial para la mejora de su desempeño energético. ⁽²⁸⁾ El control sistemático del uso de la energía eléctrica, el plan de medidas de ahorro y el acomodo de las cargas en momentos de restricciones energéticas derivadas del bloqueo, resultó un elemento clave para utilizar de modo más eficiente los portadores energéticos asignados en el primer semestre del 2020 en la institución y velando por disminuir la carga contaminante al ambiente.

Las cifras acumuladas y registradas durante el período (enero-julio del presente año), al determinar la relación del consumo real entre el plan asignado de los principales portadores energéticos electricidad, diésel y gasolina resultó de 0,92, 0,72 y 0,70, respectivamente. Disciplina y compromiso enmarcaron el actuar del colectivo de los trabajadores en función del ahorro, la preservación del ambiente y con evaluaciones satisfactorias en los chequeos realizados según la guía de la Oficina Nacional del Uso Racional de Energía (ONURE).

Los resultados obtenidos muestran una total correspondencia con las indicaciones de la máxima dirección del país y al llamado del Comandante de la Revolución y Viceprimer Ministro Ramiro Valdés Menéndez en las sesiones del Consejo Energético Nacional, donde se recalcó la importancia de

lograr la disciplina social en todos los ámbitos, especialmente el ahorro energético en los hogares y en los organismos estatales. ⁽²⁹⁾

La gerencia empresarial en una empresa estatal socialista y la aplicación de la ciencia, la tecnología y la innovación

Desde el punto de vista gerencial, la experiencia de BioCen mostró elementos innovadores en el proceso administrativo, ya que la dirección tuvo como fundamento dirigir los esfuerzos colectivos hacia un propósito común. En esta práctica se combinan las acciones de orientar, liderar, conducir y motivar a los miembros de la organización para alcanzar los objetivos deseados.

La implementación y consolidación del Sistema de Dirección y Gestión, así como sus sistemas asociados, incorporó el trabajo sistemático y mancomunado entre los directivos y los trabajadores, para asimilar los cambios estructurales y de valores en la organización. La Dirección Empresarial, como proceso continuo, permitió gestionar los diversos recursos productivos de la empresa, con la finalidad de alcanzar los objetivos marcados con la mayor eficiencia posible.

Ha sido transcendental el conjunto de acciones efectuadas en la empresa que contribuyeron a la evolución satisfactoria de su cuadro de mando organizacional con la integración de las funciones de dirección (planificar, organizar, ejecutar, coordinar y controlar). Esta estrategia, unida a las cualidades de sus directivos, permitió la consolidación del trabajo del Consejo de Dirección en función de alcanzar los objetivos empresariales, con el adecuado aprovechamiento de la fuerza laboral altamente capacitada, y la aplicación de nuevas formas de organización del trabajo y el empleo del trabajo a distancia.

Por otro lado, se llevó a cabo un reordenamiento de la estructura organizativa de la empresa, teniendo en cuenta su especial vínculo con la actualización de funciones, y las pautas establecidas para la categorización de las Empresas de Alta Tecnología (EAT), en correspondencia con el Lineamiento 114 de la Política Económica y Social cubana que propone definir y crear empresas con estímulos fiscales y tributarios que incluyen la facultad de realizar importaciones y exportaciones directas. ⁽³⁰⁾

BioCen se propuso aspirar a la categoría de EAT, consciente de que al hacerlo será la encargada de estimular el desarrollo de la ciencia, la tecnología, la innovación y de potenciar su relación en la economía real. Esta nueva política resulta un incentivo para que se produzca un incremento de la calidad de los servicios que se ofrecen, y también podría resultar en la elevación de la preparación de los profesionales de estos sectores.

Este fundamento constituyó la base del cambio de estructura organizativa que se implementó en la empresa, identificando la necesidad de consolidar una Dirección Comercial y de Negocios y una Dirección de Logística, a partir de la asimilación de otras actividades propias que constituyen una vía de conexión del conocimiento con la producción, donde se distinguen elevados estándares tecnológicos y una alta calificación de sus recursos humanos.

Conclusiones

BioCen aplica exitosamente nuevas estrategias de ciencia, tecnología e innovación para el enfrentamiento a la pandemia de la COVID-19, en medio de una extraordinaria situación económica y social, para garantizar la entrega de productos destinados al sistema nacional de salud y para la sostenibilidad económica de la empresa, cuya base radica fundamentalmente en:

- la construcción de nuevas o ampliación de las tradicionales cadenas de formación de valores en los procesos de aprovisionamiento, desarrollo de productos, transferencia tecnológica, producciones por contrato, control de calidad, distribución y comercialización con empresas de BioCubaFarma y otros actores nacionales, lo que permitió la entrega de más de 3 millones de unidades físicas de medicamentos destinados a los protocolos de atención a la COVID-19;
- la aceleración del proceso de investigación-desarrollo-transferencia y registro sanitario de productos innovadores, adaptando los nuevos diseños a los materiales e instalaciones existentes en la empresa que permitió la inserción al SNS del Medio de Transporte para Virus (BioTransVir-BTV);
- el diseño y ejecución de nuevos ensayos clínicos, protocolos de intervenciones poblacionales para la prevención de la COVID-19 con productos propios de su actividad de investigación-desarrollo, inicialmente dirigidos a otras enfermedades y en estrecha colaboración con instituciones del Ministerio de Salud Pública, como en el caso de la Biomodulina T®;
- un aprovechamiento más intensivo y racional del capital humano sobre la base de un elevado grado de motivación, comprometimiento social y consagración al trabajo;
- innovaciones en el diseño de la estructura organizacional de toda la empresa que repercute en una mayor eficiencia económica, reducción de costos, mayor integralidad en la solución de nuevas tareas y objetivos inmediatos y estratégicos.

Agradecimientos

La integración empresarial entre entidades y los ministerios ha sido trascendental para conceptualizar las experiencias que se presentan en este trabajo destacando entre ellas el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, Instituto de Hematología e Inmunología, Instituto Nacional de Oncología y Radiología del MINSAP; el Grupo Empresarial de la Industria Alimentaria del MINAL, las entidades Refrigeración y Calderas (RC), COMETAL, Industria Química del MINDUS; Aguas de La Habana, Instituto Nacional de Recursos Hidráulicos, GEOCUBA, DURERO Caribe, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos y varias empresas de la OSDE BioCubaFarma: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Laboratorios AICA, el Centro de Restauración Neurológica y la empresa importadora-exportadora FARMACUBA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez JL. Estrategia del desarrollo económico en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Sociales; 1990. 341p.
- Somoza J. Industria biotecnológica y médico-farmacéutica. En: Estructura Económica de Cuba. Tomo 1. La Habana: 2002. p. 236.
- Lage A. Cuba ha creado las bases para el tránsito a una Economía basada en el Conocimiento. Cubadebate [Internet] 5 octubre 2007. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/opinion/2007/10/05/cuba-ha-creado-las-bases-para-el-transito-a-una-economia-basada-en-el-conocimiento/>
- Lage A. Las funciones de la ciencia en el modelo económico cubano: intuiciones a partir del crecimiento de la industria biotecnológica. Universidad de la Habana. 2013; 273: 59-81.
- Lage A. En el Día de la Ciencia cubana: ¿Una empresa estatal socialista de Alta Tecnología? Cubadebate [Internet] 15 enero 2014. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/opinion/2014/01/15/en-el-dia-de-la-ciencia-cubana-una-empresa-estatal-socialista-de-alta-tecnologia/>
- De Armas I. Registran en Argelia medicamento cubano para pie diabético. Periódico Granma [Internet] 13 septiembre 2008. Disponible en: <http://www.granma.cu/granmad/2008/09/13/cuba-mundo/artic01.html>
- Lage A. La Economía del Conocimiento y el Socialismo. La Habana: Editorial Academia; 2013. 375 p.
- Díaz-Canel M, Núñez-Jover J. Gestión gubernamental y ciencia cubana en el enfrentamiento a la COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet] 2020 [1 septiembre 2020]; 10 (2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/881/886>
- Van der Heyden D, Camacho P. (coord.). Guía metodológica para el análisis de cadenas productivas. Quito: Plataforma Ruralter; 2006.
- Nova A, Prego JC, Robaina L. El encadenamiento productivo-valor en Cuba. Antecedentes y actualidad. Proyecto APOCOOP. Revista Estudios del Desarrollo Social: Cuba y América Latina. Estudios del Desarrollo Social. 2020; 8(1).
- BioCen. PNO 11.009 Gestión de los procesos de transferencia de tecnología de procesos productivos desde instituciones externas; 2019. 19 p.
- Pharma IQ. Top 10 Medical Contract Manufacturing Organizations: 2018 [internet] 27 febrero 2018. Disponible en: <https://www.pharma-iq.com/manufacturing/articles/top-10-medical-contract-manufacturingPharma IQ 02/27/2018>
- Martínez E, Pérez R, Herrera L, et al. La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [1 septiembre 2020]; 10 (2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/906/895>
- Rodríguez A. Las Políticas de Ciencia, Tecnología e Innovación en el contexto de la actualización del Modelo de desarrollo Económico y Social cubano [en línea] 2019 Disponible en: http://www.cgdc.cu/sites/default/files/las_politicas_de_ciencia_tecnologia_e_innovacion_en_cuba_armando_citma_calidad_2019.pdf
- NC-ISO/IEC 2017. Requisitos Generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración [Intranet]
- Yáñez B, Martínez Y, González Y, et al. Buenas Prácticas Farmacéuticas. Sistema Regulador en Cuba. Segunda Edición. La Habana: CECMED; 2017. p. 102-141.
- Evaluación de la seguridad y eficacia de BIOMODULINA T® para la prevención de infecciones entre ellas la COVID-19, en adultos mayores en Cuba. Ensayo Clínico Fase IV". RPCEC00000310
- Evaluación de la eficacia y seguridad de un nuevo esquema posológico de BIOMODULINA T® para la prevención de infecciones entre ellas la COVID-19, en adultos mayores en Cuba RP-CEC00000319
- Evaluación del efecto y seguridad de BIOMODULINA T® para la estimulación de la respuesta inmune, en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio 5 en régimen de hemodiálisis iterada, desde un escenario preventivo contra la enfermedad viral COVID-19. Estudio exploratorio. RPCEC00000316)
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans [internet] 31 January 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>.
- World Health Organization. Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019–2020 [internet] Disponible en: <https://www.who.int/ihr/publications>
- CECMED. Licencia Sanitaria de Operaciones con Diagnosticadores [digital] 23 junio 2020.
- Peláez O. Centro Nacional de Biopreparados: antes y después de que llegara a Cuba la pandemia. Periódico Granma [Internet] 14 agosto 2020. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba-covid-19/2020-08-14/centro-nacional-de-biopreparados-antes-y-despues-de-que-llegara-a-cuba-la-pandemia-14-08-2020-23-08-47>
- Díaz A, del Castillo A, Cabrera J, et. al. Estudio teórico para el análisis de la confiabilidad operacional. Monografías CUJAE 2020 ISBN 978-959-261-604-2
- Gaspar A. Propuesta de tecnología para la jerarquización de los sistemas y activos tecnológicos en empresas biofarmacéuticas [Tesis Maestría en Ingeniería y Gerencia del Mantenimiento] La Habana: Universidad Tecnológica de la Habana; 2019.

26. Muñoz E. Propuesta de acciones de mejoras a la confiabilidad operacional [Tesis Maestría en Ingeniería y Gerencia del Mantenimiento] La Habana: Universidad Tecnológica de la Habana; 2019.
27. Lage A. La Ciencia: Otra Batalla de Ideas de Fidel. Cubadebate [Internet] 4 agosto 2016. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/opinion/2007/10/05/cuba-ha-creado-las-bases-para-el-transito-a-una-economia-basada-en-el-conocimiento/>
28. NTC-ISO 50001:2018 Sistemas de gestión de energía. Requisitos con orientación para su uso [Intranet]
29. Ramos GL. Continúa trabajo del Consejo Energético contra el robo y para incentivar el ahorro. Periódico Granma [Internet] 25 junio 2020. Disponible en: <http://www.granma.cu/granmad/2008/09/13/cubamundo/artic01.html>
30. Lineamientos de la política económica y social del Partido y La Revolución para el período 2016-2021 [internet] 2017 Disponi-

ble en: <http://www.granma.cu/file/pdf/gaceta/Lineamientos%202016-2021%20Versi%C3%B3n%20Final.pdf>

Recibido: 9 de septiembre de 2020

Aprobado: 19 de septiembre de 2020

Conflictos de interés. Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Financiación. No hay fuente de financiamiento ajena a las funciones de los autores

