

## 1. OBJETIVO

Presentar lineamientos generales para desarrollar operativamente los mandatos revistos en la Resolución 5108 de 2005 y demás normativa aplicable.

## 2. ALCANCE

Aplica para todos los bancos de tejidos en todas las actividades que les son propias.

## 3. DOCUMENTOS DE REFERENCIA / MARCO LEGAL O NORMATIVO

- Decreto 1595 de 2015, "Por el cual se dictan normas relativas al Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el Capítulo VII y la Sección 1 del Capítulo VIII del Título I de la Parte 2 del Libro 2 del Decreto Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo, Decreto número 1074 de 2015, y se dictan otras disposiciones".
- Decreto 1074 de 2015, "Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo".
- Decreto 1471 de 2014, "Por el cual se reorganiza el Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el Decreto 2269 de 1993".
- Decreto 4725 de 2005, "Por el cual se reglamenta el régimen de registros sanitarios, permiso de comercialización y vigilancia sanitaria de los dispositivos médicos para uso humano".
- Decreto 2493 de 2004, "Por el cual se reglamentan parcialmente las Leyes 9ª de 1979 y 73 de 1988, en relación con los componentes anatómicos".
- Resolución 1160 de 2016, "Por la cual se establecen los manuales de buenas prácticas de manufactura y las guías de inspección de laboratorios o establecimientos de producción de medicamentos, para la obtención del certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura".
- Resolución 5108 de 2005, "Por la cual se establece el Manual de Buenas Prácticas para Bancos de Tejidos y de Médula Ósea y se dictan otras disposiciones".

## 4. MARCO GENERAL:

La normativa actual de Buenas Prácticas para Bancos de Tejidos tomó como base las BPM para la industria farmacéutica contenidas en el informe 32 de la OMS (Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32a informe, Ginebra, 10-15 de diciembre de 1990) esto, reconociendo que los estándares de calidad en la producción de derivados de origen humano para implante, cuentan con características similares a las que debe cumplir un área de fabricación de productos estériles, sus controles de calidad y algunas especificaciones generales cuando este sea el caso de lo que se pretenda obtener en el proceso de transformación de los bancos (Tejido osteomuscular por ejemplo)

La Resolución 5108 de 2005 en el capítulo VIII de validaciones establece que "Los procesos de importancia crítica tales como procesamiento, preservación, análisis de laboratorio, entre otros, deben validarse prospectiva y retrospectivamente." Se ha aclarado la reevaluación del concepto de validación retrospectiva siendo que no obedece en rigor a lo que significa una validación.

En este sentido cabe a los bancos, dentro de un ejercicio completo de validación, establecer y documentar cuales son los procesos de importancia crítica, con base en un enfoque de riesgos mandatorio para todos los actores de las cadenas productivas de tecnologías sanitarias de uso y consumo en Colombia (Resolución 1229 de 2013) para garantizar una lógica en las actividades, priorizar los recursos y garantizar la calidad de procesos y productos.

Hoy en Colombia la normativa para medicamentos es la resolución 1160 de 2016 "Por la cual se establecen los manuales de buenas prácticas de manufactura y las guías de inspección de laboratorios o establecimientos de producción de medicamentos, para la obtención del certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura" que actualizó algunos conceptos, sin embargo de fondo, la referencia para muchos aspectos, continúa derivándose de la normativa aplicable a las preparaciones farmacéuticas con base en este y muchos otros documentos de referencia en tanto que no se han expedido a la fecha lineamientos específicos para bancos de tejidos, toda vez que los ya citados pueden ser perfectamente adaptables.

Es importante reconocer que la frecuencia para la validación dependerá de los resultados de la evaluación de las entradas al proceso de planeación como fue indicado ya que no se trata de una actividad de rutina, sino que obedece criterios definidos con base en normativas de calidad, leyes y documentos de referencia aceptados por la comunidad científica dentro de un SGC funcional donde se aplique transversalmente un enfoque de riesgos articulado

Así mismo, para comprobar la suficiencia de las validaciones se podrá recurrir a los análisis retrospectivos (no validaciones retrospectivas) y a la demostración de que se cumple a cabalidad con los protocolos establecidos mediante validación, por ejemplo, para el desempeño del sistema de aire filtrado, las pruebas de control de calidad de producto, los reportes de fuera de especificación en producción, las quejas de usuarios, así como las devoluciones de producto.

Por otra parte, se entiende que la validación incorpora equipos calificados según los procedimientos de gestión metrológica que cada banco de tejidos debe desarrollar teniendo como base la regulación colombiana, el Decreto 1471 de 2014 "Por el cual se reorganiza el Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el Decreto 2269 de 1993 (Compilado en el Decreto Único Reglamentario 1073 de 2015).

Esta visión sistémica permite que no solo sea evaluada la eficacia del SGC, como elemento articulador fundamental, sino que da cuenta del nivel de auto regulación alcanzada con miras a dar pasos futuros en los esquemas de vigilancia sanitaria, sino que además da cuenta de la funcionalidad de los elementos que componen los sistemas propios del quehacer de los bancos de tejidos por separado y de su actividad en conjunto (articulación e interdependencia).

## 5. CONTENIDO

### QUÉ VALIDAR

Según la normativa local se debe prestar especial atención a la validación de: los procedimientos de procesamiento, análisis de laboratorio, limpieza y desinfección y a la validación de los equipos. (...) Los procesos de importancia crítica tales como: procesamiento, preservación, análisis de laboratorio, entre otros, deben validarse prospectiva y retrospectivamente.

Como esta actividad, con un alto componente técnico y científico se encuentra sujeta también a actualizaciones, hoy la evaluación retrospectiva de los datos arrojados por el sistema o alguna de sus partes no se considera una validación en estricto sentido porque no permite demostrar con anticipación los atributos propios de este respecto del cumplimiento de las previsiones establecidas.

Los estudios retrospectivos son importantes exclusivamente para verificar tendencias en el comportamiento de los sistemas y de los procesos, en este sentido podrán aportarse como insumo de las validaciones, pero no son una validación en estricto sentido.

De esta manera las actividades de gestión de riesgo aparecen como parte importante de un ejercicio serio de mitigación de los efectos que pueden darse inadvertidamente por fallas no detectables por un proceso de validación y es también allí donde la evaluación y análisis de los datos arrojados por los controles de calidad durante proceso y principalmente de producto final cobran importancia para evaluar el desempeño adecuado de los procesos y no exigir validaciones y revalidaciones sin un racional que bien puede ser proporcionado por un ejercicio de gestión de riesgo bien documentado.

Debe entenderse en rigor que se validan Sistemas y procesos por eso dentro de la validación de un proceso constituido por varias actividades que requieren indicaciones precisas a ser incluidas en procedimientos se debe contemplar las variables que intervienen en la realización del proceso, categorizándolas de acuerdo con su criticidad o impacto (traducido como la posibilidad de afectar de manera notable el resultado esperado)

De otra parte, cuando un **equipo** interviene en un proceso macro (como el de transformación o procesamiento) que pretende ser validado, primero deberá encontrarse **calificado** como tal pero además implica que el sub proceso que a su vez cumple, por ejemplo esterilización, liofilización por ejemplo, se encuentra validado también, es decir que, tomando como referencia estándares aceptables, se debe evaluar el desempeño de las variables propias del proceso (temperatura, presión, tiempo, entre otros) para demostrar que conforme se ha definido teóricamente, funcionara y que una vez incorporado a la validación del proceso general, en este ejemplo, el equipo no aportara un efecto negativo sobre el resultado final de la validación.

## CALIFICACION DE EQUIPOS

En general se refiere a actividades que permiten demostrar en diferentes dimensiones, la adecuabilidad del equipo para los fines previstos.

Las BP en su capítulo XV. EQUIPOS determina: “Los equipos que se empleen para esterilizar materiales deben destruir con eficacia los microorganismos contaminantes. Este procedimiento debe ser validado y documentado, además debe seguir las recomendaciones establecidas en el Manual de Buenas Prácticas de Esterilización para Prestadores de Servicios de Salud, adoptado mediante Resolución 2183 de 2004 o las disposiciones que la adicionen, modifiquen o sustituyan.

Considerando que cada producto debe ser caracterizado para definir sus atributos de calidad y cuando sea esterilizado debe ser claramente establecido en el empaque y en la información del producto, se debe validar el proceso sea cual fuere la técnica utilizada (calor húmedo, seco, radiaciones, gases) y cuando la actividad se encuentre tercerizada la responsabilidad por la disponibilidad de los resultados de validación y de los controles al proceso sigue siendo del banco de tejidos quien hará exigible aportar todos los documentos necesarios y deberá demostrar que ejerce control sobre las actividades presentando entre otras, las evidencias de auditorías al proveedor del servicio crítico. Esta es una de las responsabilidades del Director Técnico Científico:

### 1.2 Responsable de la Dirección Técnico-Científica

*d) Asegurar que se lleven a cabo y se registren las validaciones de los procesos y las calibraciones de los equipos de control, como también que los informes correspondientes estén disponibles*

Las Buenas Prácticas prevén también (...) *Todos los equipos serán inspeccionados, mantenidos y validados con base en un programa preestablecido.*”

Se ratifica la importancia de considerar las características de cada equipo, su naturaleza, propiedades (sensibilidad a ambiente externo, piezas descartables de corta duración) considerar las horas de uso, la antigüedad en servicio, entre otros factores y la evaluación de los riesgos asociados a posibles fallas del mismo para establecer la periodicidad de estas actividades, lo cual se plasma en el procedimiento de metrología y de allí en el plan metrológico para los equipos.

En todo caso la periodicidad debe justificarse, los planes cumplirse y las actividades registrarse incluyendo los soportes de la actividad contratada.

La aprobación de los informes de terceros se hará después de un análisis donde se evidencien conclusiones respecto de la suficiencia de lo presentado, las acciones como resultado de tales informes o cualquier otra decisión. Esta actividad corresponde al Director Técnico Científico y el responsable de Calidad quienes comparten la responsabilidad por la aprobación de especificaciones.

Ante desviaciones en los parámetros esperados se informará al Director Médico para emprender las acciones correctivas de caso según sus responsabilidades:

*h) Asegurar una infraestructura del banco de tejidos o de médula ósea apropiada y un sistema de gestión calidad, que abarque la estructura, procesos, procedimientos y recursos;*

*i) Establecer una serie de acciones sistemáticas que brinden la confianza suficiente de que el tejido o médula ósea que se suministra satisface las condiciones de calidad y seguridad determinadas.*

Esto implica la gestión/disposición de recursos sin demora injustificada para tender los riesgos evidenciados en los informes de validación, de ser el caso.

Respecto de los equipos se deben considerar los siguientes momentos en la actividad de calificación:

#### - Calificación de Diseño - DQ

Referido a la definición de las necesidades del banco a según las actividades que pretenda realizar, así como para cumplir las obligaciones regulatorias y aplica antes de la compra de un equipo o para el diseño de un Sistema HAVAC. Debe reflejar la necesidad real, y se consignaran en los protocolos los siguientes aspectos que deben ser analizados antes de tomar decisiones:

- Especificaciones funcionales,
- Adecuación a los requerimientos normativos
- Especificaciones técnicas de los equipos y componentes del sistema,
- Planos de detalle (flujos de aire, zonificación, etc.), etc.

La DQ adquiere todo su sentido en el caso de instalaciones nuevas y equipos nuevos. Parte de esa documentación puede ser proporcionada por el fabricante de los equipos o los ingenieros que diseñan el sistema.

#### - De instalación

La calificación de instalación (IQ) es la que establece que cada equipo o sistema corresponda a lo que ha sido solicitado después de analizar las necesidades y el cumplimiento de la norma nacional. Deberá demostrarse que el equipo es compatible con las instalaciones físicas de las que dispone el banco para su funcionamiento correcto y sin generar interferencias con otros procesos y que sus características permiten llevar a cabo la tarea para la cual se adquiere.

En este aspecto, se evalúa si el funcionamiento, por ejemplo, de una nevera doméstica, permiten mantener los productos a la temperatura necesaria, si esto es un factor crítico para el proceso, si su evaluación metrológica permite dar fe de su comparabilidad con productos diseñados específicamente para laboratorios o industria. En esta etapa se debe verificar y documentar que las instalaciones, sistemas y equipos, tal como se han instalado o modificado, se ajustan al diseño aprobado y a las recomendaciones del fabricante.

Su finalidad es establecer por medio de evidencia objetiva que los procesos, bajo condiciones normales de operación, producen de manera consistente un producto que cumple con todos los requerimientos predeterminados.

#### - De desempeño

El propósito de OQ es establecer mediante pruebas documentadas que todos los componentes críticos son capaces de operar dentro de los límites y tolerancias admitidas. Una vez valorada la OQ, se pone en marcha el sistema se verificará la calificación de los equipos mediante la calificación de rendimiento (PQ) que es el procedimiento para demostrar el constante uso de un instrumento de acuerdo a la especificación del fabricante y las expectativas de desempeño dentro del proceso del banco. El PQ incluye que factores como cargas, volúmenes y capacidad

Es importante resaltar que la calificación y validación deberá establecer y proveer documentos para evidenciar que:

- a) Instalaciones, sistemas de apoyo crítico, los equipos y procesos han sido diseñados de acuerdo con los requerimientos de BP (Calificación de Diseño o DQ);
- b) Instalaciones, sistemas de apoyo crítico y los equipos han sido construidos e instalados cumpliendo con las especificaciones del diseño (Calificación de las instalaciones o IQ);
- c) Instalaciones, sistemas de apoyo crítico y los equipos son operados de acuerdo a sus especificaciones de diseño (Calificación operacional o OQ);
- d) Un proceso específico deberá producir consistentemente un producto cumpliendo sus especificaciones predeterminadas y sus atributos de calidad (validación de proceso o VP o también llamado calificación de desempeño o PQ).

La validación también se articula con el procedimiento de GESTION METROLOGICA que deberá contener conceptos relacionados a las evaluaciones propias de equipos, sistemas y sensores de medición bajo los conceptos precitados de calificación, e incluyendo verificación de rutina y verificaciones internas intermedias. La primera se trata de la revisión previa al inicio de la operación, de que el equipo o el Sistema funcionan y están listo para el uso, para que, de haber novedades, se corrijan oportunamente. Esta actividad debe ser registrada y en muchos casos también indica registrar el número de horas diarias de uso, para prever su reemplazo, mantenimientos etc. La segunda siendo un nivel superior al anterior que implica el uso de patrones de referencia pero que aún no precisa la

intervención del servicio técnico especializado. Aplica para algunos tipos de equipos que por el fabricante así lo requieren.

Otro concepto importante es el de CALIBRACION que aplica a sensores o aparatos medidores de variables físicas o químicas que son críticas para el funcionamiento de aparatos y sistemas

Así, una calibración permite que se lleve a cabo la verificación de la idoneidad de las mediciones que los equipos del banco realizan en sus equipos o con sus “patrones de control” en términos por ejemplo de temperatura. Humedad y presión, masa u otras medidas. Para ello será un tercero autorizado el que realice tal actividad utilizando patrones verdaderos, para dar fe de que el instrumento de medición del banco es capaz de lecturas comparables a las del patrón de medida.

Por lo tanto, por ejemplo, a efectos de verificar en una inspección si el registro de temperatura de las neveras o de humedad, temperatura de los termo higrómetros corresponde a la realidad o no, se realiza una comparación contra un patrón que a su vez debe contar con un certificado de verificación metrológica que así lo acredite, documento que siempre deberá acompañar los informes de validación.

Se deberán apropiarse conceptos contenidos en diferentes normas aplicables tales como:

La resolución 1160 de 2016 donde define la calibración es un *“Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre valores indicados por un instrumento o sistemas de medida (usualmente peso), registro y control, o los valores representados por un material de medida y los correspondientes valores conocidos como patrones de referencia. Deben establecerse los límites de aceptabilidad para los resultados de las mediciones. La calibración debe cubrir al menos las condiciones de trabajo a ser utilizadas”*

El Decreto 4175 de 2011 en su artículo 6 donde describe las funciones generales el Instituto Nacional de Metrología (INM) como la entidad encargada de proporcionar servicios de calibración a los patrones de medición de los laboratorios, centros de investigación, a la industria u otros interesados, y expide los certificados de calibración y materiales de referencia. Por lo tanto, es exigible que se presente el certificado de calibración de los patrones de referencia utilizados para calibrar aquellos que el proveedor del servicio utiliza en los equipos del banco de tejidos.

Considerando lo anterior, los certificados de calibración de los patrones deben estar incluida en las hojas de vida de los productos. Es una información fundamental sin la cual no es posible establecer que la calibración ha sido llevada a cabo de manera adecuada. Los equipos e instrumentos de medición, peso, registro y control deben ser mantenidos y calibrados a intervalos predefinidos y mantenerse registros. Para garantizar un funcionamiento satisfactorio, los instrumentos deben ser verificados diariamente o antes de su uso para llevar a cabo pruebas analíticas. La fecha de la calibración, el mantenimiento y la fecha cuando debe realizarse la recalibración debe indicarse claramente, de preferencia con una etiqueta fijada al instrumento.

Es de recordar que los equipos de uso en los bancos de tejidos deben cumplir con la característica específica de que sean utilizados conforme las especificaciones del fabricante, por lo tanto, por ejemplo, neveras para uso doméstico no deben ser utilizadas en el ámbito de los bancos de tejidos dado que metrológicamente el fabricante no las ha diseñado para dar cumplimiento a los requisitos normativamente exigibles equipos con usos científicos por ejemplo o especializados si se quiere.

Por esa razón, no es dable la validación de equipos de uso doméstico si no se aporta la comparación de su calificación incluyendo el desempeño respecto de un equipo previsto para uso especializado pues de otro modo estaría aplicándose controles no previstos sino para equipos biomédicos de grupo dos y tres que corresponde a calificaciones o el conjunto de actividades realizadas durante la etapa de posventa o post-mercadeo y contribuyen a asegurar que el equipo cumpla con la finalidad prevista según el control del riesgo concebido en su diseño, incluyendo actividades de mantenimiento preventivo y correctivo (soporte técnico).

Es así que los equipos de los bancos son considerados equipos biomédicos y por tanto deben cumplir lo previsto en el Decreto 4725 de 2005 en su artículo 38, establece para la Posventa de los dispositivos médicos considerados equipos biomédicos y su mantenimiento, que:

*“En la etapa de posventa de los equipos biomédicos, la responsabilidad del funcionamiento del equipo es compartida entre el fabricante o su representante en Colombia para el caso de los equipos importados y el propietario o tenedor.*

*En la etapa de posventa de los dispositivos médicos considerados equipos biomédicos, el fabricante o importador deberá ofrecer los servicios de verificación de la calibración, mantenimiento y aprovisionamiento de insumos y repuestos, así como la capacitación requerida tanto en operación como en mantenimiento básico del equipamiento.*

*El tenedor será responsable del correcto funcionamiento del dispositivo médico considerado equipo biomédico, el cual deberá garantizarlo de manera directa o contratando los servicios del fabricante o el importador o con un tercero según los parámetros establecidos en el presente Decreto. El propietario o tenedor del equipo biomédico deberá asegurarse que su uso y funcionamiento estén de acuerdo con lo establecido en los manuales entregados por el fabricante en el momento de la venta del mismo, así como de su calibración y mantenimiento”*

Es así que como usuarios de dispositivos médicos /equipos deben tener en cuenta lo previsto en la normativa aplicable incluyendo el reporte al Programa Nacional de Teno vigilancia.

Se debe aclarar que cuanto más crítica la intervención del equipo en el sub proceso y cuanto más crítico el subproceso en el sistema o en el macro proceso, mayor rigor se exige en este aspecto.

## ¿Y respecto al personal?

La cualificación del personal como variable crítica en casi todos los procesos, indica la necesidad de evaluaciones objetivas y cuantificadas, así como el diseño de pruebas que puedan cuantificar la variabilidad en las observaciones clínicas por ejemplo en el caso que se delegue la actividad de control de calidad a un tercero o a personal que no tiene por función esta actividad de acuerdo con las normas locales. Existen diferentes maneras de poder demostrar concordancia para ciertos tipos de lecturas conforme podrá ser comprobado por una revisión de contexto que cada banco realice.

Así por ejemplo podrá definirse que se utilizará como herramienta la determinación del coeficiente kappa en el marco de una evaluación diseñada para que las conclusiones permitan establecer la aprobación de un lector con base en su comparación contra el estándar que en este caso será el lector más calificado. En todo caso el personal deberá demostrar la cualificación debida en términos de entrenamiento y desempeño para las funciones asignadas.

## ¿Que establecen las Buenas Prácticas sobre los materiales?

El capítulo XXII sobre los materiales de envase prevé que “deben ser apropiados para el tejido o médula ósea, el tipo de preservación y el uso previsto”. Esto refiere a la necesidad de demostrarlo mediante una validación que deberá incluir la verificación de atributos de calidad para tales materiales incluyendo:

Resistencia (mantener su integridad, soportar las condiciones de esterilización y almacenamiento)

Inocuidad (no producir residuos tóxicos durante el almacenamiento)

El capítulo XXIII. Respecto del material de empaque indica que “El banco establecerá y documentará protocolos de empaque validados” y prevé al menos dos características que se habrán de demostrarse mediante tal validación.” El empaque asegurará la integridad y mantendrá la esterilidad del contenido del envase final.”

Es de prever que las condiciones de almacenamiento y el tiempo de vida útil [1] deben ser establecidos documentalmente mediante los procedimientos respectivos y validados dentro del proceso.

Así mismo indica:

“Siempre que se adopte una formulación o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que son adecuados para el proceso habitualmente empleado. Debe demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que posee la calidad exigida.”

En este sentido el uso de productos para un uso no previsto por el fabricante, debe ser sometido a validación, así como preparaciones in house, definidas estas como las que se elaboran in situ para el auto consumo ya que deberá contarse con todo un ejercicio para establecer especificaciones de calidad o atributos frente

a la finalidad prevista en comparación con un producto estandarizado, por ejemplo.

La Resolución 5108 además prevé que: “Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de procesamiento, análisis de laboratorio, limpieza y desinfección y a la validación de los equipos.” [2]

Algunas variables como la temperatura al ser considerada crítica dentro de las actividades de los bancos debe seguir un protocolo de validación que permita identificar el peor de los casos para determinar las condiciones de transporte por ejemplo de los tejidos hasta su destino.

El presente documento aborda generalidades por lo cual no tiene intención de exhaustividad y en este sentido, la validación de algunos análisis de laboratorio serán objeto de un documento posterior.

## CUANDO VALIDAR

Antes del inicio de la operación o, cuando cualquier aspecto de la operación cambie, incluyendo cambios significativos, en la infraestructura, instalaciones, equipos o procesos que puedan afectar la calidad del producto, directa o indirectamente, debe ser calificados y validados.

Adicionalmente como lo indican las Buenas Prácticas:

*“Se debe validar **toda modificación importante de los procesos**, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que pueda influir en la calidad del tejido o médula ósea y en la reproducibilidad del proceso”*

## CÓMO VALIDAR

Una estrategia puede ser siguiendo el ciclo PHVA.

### Planear.

Entradas:

Datos de: operación con enfoque de riesgos, de los procesos de auditoría interna y externa, de quejas y reclamos y biovigilancia, los resultados de seguimiento metrológico a equipos, productos no conformes por control de calidad, monitoreo de ambientes, controles de calidad a productos entre otros.

Salida: Definición de los procesos a validar incluyendo el alcance específico (desde hasta) y las variables críticas de cada uno.

Nota: Variables no críticas podrá incluirse en la validación conforme sea definido por el personal responsable de la validación cuando se trate de aspectos que siendo de bajo riesgo, pueden generar errores sistemáticos que de manera acumulada puedan constituirse en riesgos no aceptables o de importancia crítica bajo una visión prospectiva.

Las variables incluyen, pero no se limitan a: personal, equipos, materiales, métodos, instalaciones magnitudes físicas (variables medioambientales como temperatura y humedad) En todo caso las variables definidas deberán justificarse para su inclusión y también cuando existan exclusiones deberá argumentarse con el fin de que toda variable asociada a cada proceso sea tenida en cuenta según su importancia con base en el enfoque de riesgo.

### Hacer

Entradas: Aplicación del enfoque de riesgo. Análisis por los responsables del proceso del impacto, severidad, detectabilidad probabilidad de ocurrencia (frecuencia) de los riesgos identificados sobre la calidad del producto o sobre la operación total.

Salidas:

#### Etapa 1

- Actualización del mapa de riesgos.
- Definición de las validaciones a ejecutar con base en los puntajes más altos en la zona de riesgo / con riesgos residuales mayores.

#### Etapa 2

- **Definir el Cronograma de validaciones.** Asignar responsables, recursos y seguimiento.

Normativamente el director médico tiene como una responsabilidad asignada: “Establecer una serie de acciones sistemáticas que brinden la confianza suficiente de que el tejido o médula ósea que se suministra satisface las condiciones de calidad y seguridad determinadas.” Lo cual refiere su responsabilidad sobre la planeación estratégica de las validaciones y el aseguramiento de los recursos, así como la revisión y aprobación de los resultados de la validación y las acciones derivadas de ellos

A su vez al responsable de la dirección técnico-científica le corresponde “Aprobar las especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de prueba y en general todos los procedimientos de control de calidad”. En este sentido es el responsable directo por la actividad de validaciones de principio a fin.

- **Elaborar el Protocolo de validación** para cada uno de los procesos incluyendo técnicas analíticas normalizadas, especificaciones para las salidas en cada etapa del proceso.

El Protocolo de validación indica cómo se realiza la validación: describe los detalles de las partes críticas de un proceso de fabricación, antecedentes importantes, explica el fundamento lógico y el objetivo de la validación, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijar los parámetros que se medirán, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará, describen como se analizarán los resultados y facilitan critérios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones y considerarse validado el proceso.

Naturalmente el diseño metodológico y el detalle estadístico son una parte importante de este documento tanto para la realización de las pruebas, lo que implica un muestreo soportado racionalmente para garantizar la validez de los resultados y su extrapolación a lotes completos, así como un análisis de datos formal. De ahí la importancia de profundizar en los aspectos técnicos y científicos de las validaciones, para alcanzar la comprensión necesaria no solo de su ejecución correcta sino de su utilidad en aras de la mejora continua.

Para la elaboración del protocolo se deben revisar documentos propios del producto, así como información actualizada específica:

- Artículos publicados en revistas indexadas cuando sea el caso para determinar algunas variables que han sido objeto de validación presentada en artículos científicos. Por ejemplo, temperaturas de almacenamiento para tejido corneal, comparación de medios de preservación entre otros.
- Estudios clínicos cuyos resultados se publiquen en bases como: clinicaltrials.gov; entre otros.
- Farmacopeas de los países de referencia para Colombia (que contienen capítulos sobre generalidades respecto de validaciones, métodos normalizados para: controles microbiológicos de áreas, pruebas de control de calidad como esterilidad, endotoxinas por ejemplo) Métodos alternativos para control de calidad microbiológico entre otros.
- Documentos Técnicos de la Asociación Americana de Bancos de Tejidos, Asociación Americana de Bancos de Ojos, entre otras
- Codex de Regulaciones Federales de los Estados Unidos en el apartado respectivo, título 21 parte 1271, según corresponda.
- Guías de la FDA (CBER Center of Biological Evaluation and Research) sobre Tejidos, células y productos basados en ellos con mínima manipulación y uso homólogo
- Manuales de la FDA. Oficina de Asuntos Regulatorios entre otros: Manual de Microbiología que contiene técnicas validadas para pruebas microbiológicas entre ellas la determinación de bioburden.
- ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Documento principal (parámetros de validación necesarios, características que

deben ser consideradas. Versión actualizada

- OMS (Inf. 32, Anexo 5 Validación de métodos analíticos o su versión más reciente).
- Normas ISO, entre ellas las ISO 14644 en su versión más reciente para Salas Limpias y sus controles medioambientales asociados. Cuenta con 6 partes

Nota: Las anteriores referencias solo son ejemplos, por lo que según sea la necesidad de cada banco, deberá contar con documentos de referencia que den cuenta de técnicas ya validadas, normalizadas que o deben ser seguidas sin variaciones y estandarizadas a las condiciones del laboratorio/banco de tejidos local que las aplica o si se incorpora alguna variación deberán ser validadas conforme a protocolos definidos, considerando la naturaleza propia de los tejidos.

Otros aspectos que serán predefinidos en esta etapa incluyen:

- Especificaciones del producto final.
- Las características de desempeño que se evaluarán (especificidad, linealidad, etc) y el Procedimiento para evaluarlas. experimentos para cada parámetro)

Dependiendo del tipo de ensayo (normalizado, normalizado modificado, reconocido por la comunidad científica, o desarrollado internamente), en los atributos del método de ensayo y el tipo de ejercicio a desarrollar, se establecen los parámetros a evaluar dentro del estudio, con el fin de determinar las características de desempeño

Para algunas actividades específicas, por ejemplo, en lo que respecta a los análisis de laboratorio, existen previsiones que se encuentran definidas por la normativa que al respecto exista en concordancia con lo establecido por el fabricante. De esta manera se aceptan mínimos que la comunidad científica define como criterios de validación para los análisis de laboratorio

1. Aptitud para el fin deseado
2. Optimización
3. Normalización
4. Robustez
5. Repetibilidad
6. Sensibilidad analítica
7. Especificidad analítica
8. Umbrales (puntos de corte)
9. Sensibilidad diagnóstica
10. Especificidad diagnóstica
11. Reproducibilidad
12. Solidez

En este caso, la reproducibilidad de los procedimientos establecidos, entre otras características que permiten validar los procesos, implica un diseño metodológico y estadístico más o menos complejo para demostrar que tal como se ha previsto el proceso, por ejemplo, de procesamiento de tejidos y cada una de las actividades concatenadas incluyendo las variables que se consideran para su desarrollo (equipos, reactivos, entre otros) demuestran a su vez que su participación en el proceso no aporta riesgos ya que se encuentran controlados.

- Establecer criterios de aceptación para cada parámetro de desempeño (los criterios de aceptación no pueden ser cambiados para ajustarse a los datos)

En este ítem se deben definir las especificaciones de desempeño del método, de tal forma que se tenga el criterio para comparar los datos obtenidos para los diferentes parámetros evaluados en el ejercicio de Validación.

Dichos criterios pueden corresponder individualmente o en conjunto a criterios definidos desde el método de ensayo u objetivos analíticos del laboratorio fundamentados en normatividad vigente. Cuando dichos criterios no se encuentren documentados, el objetivo del ejercicio será determinarlos. (Adaptación LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA LA ESTANDARIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ENSAYO. INS,014)

- Definición del alcance o extensión del ejercicio de validación

La extensión y enfoque del ejercicio de validación depende fundamentalmente del tipo de metodología analítica que adopta el laboratorio, la naturaleza del mismo y las matrices sobre las cuales se aplique. A continuación, se presentan algunos criterios generales:

- El laboratorio/banco de tejidos utiliza "plenamente" un método normalizado: El laboratorio/banco tiene que verificar que es capaz de alcanzar los rendimientos característicos del método publicados (o que sea capaz de cumplir los requisitos de la tarea analítica); debe realizar como mínimo estudios de precisión, exactitud y si aplica linealidad.
- El laboratorio utiliza un método normalizado, pero se quiere aplicar a una nueva matriz: El laboratorio tendrá que verificar que no se identifican nuevas fuentes de error en el sistema cuando se aplica a la matriz en cuestión. El mismo tipo de validación descrito en el ítem anterior es requerido y adicionalmente debe realizarse el estudio de efecto matriz.
- El método ha sido publicado en la literatura científica sin características analíticas o se han desarrollado de forma interna: El laboratorio debe realizar estudios de precisión, sesgo (incluidos estudios de efecto matriz), cuando aplique linealidad y robustez. Es adecuado confrontarlo con otro método plenamente estandarizado y validado en el laboratorio, que sea comparable al primero. Cuando se trata de un método de desarrollo propio, se deben considera incluir en la validación todos los parámetros según corresponda ejemplo: límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, robustez, precisión, exactitud, especificidad, etc.[3]

- Objetivos del protocolo para así mismo establecer el diseño experimental, el plan de muestreo análisis estadístico de datos, los criterios de conformidad para cada etapa/ fase/actividad, definir los parámetros críticos, definir el tratamiento de datos y análisis de resultados, el manejo de desviaciones al protocolo y de datos atípicos.

Todo lo anterior debe ser documentado en el protocolo que también establecerá registros algunos de ellos podrán ser exclusivos para la actividad de validación.

El protocolo para poder ser iniciado deberá contar con aprobación del protocolo por el Director Médico y o el responsable por la asignación de recursos en la organización

Como ejemplo un protocolo debe contener como mínimo la siguiente información:

- Objetivos del estudio.
- Alcance.
- Roles y responsabilidades del personal sobre las actividades de calificación y de validación.
- El tipo de validación a realizar
- Descripción de los procedimientos que se van a seguir.
- Equipo a ser usados, estándares y criterios relevantes de productos y procesos.
- Diagramas de flujo de procesos, pruebas, ensayos a realizar.
- Muestreos, ensayos y monitoreos.
- Criterios de aceptación.
- Herramientas estadísticas a usar.
- Criterios de aceptación predeterminados para sacar conclusiones

Nota 1: Se incluirán en el plan de muestreo, entre otras cosas puntos de muestreo, número de muestras, y frecuencia de muestreo para cada operación de la unidad y atributo. El número de muestras debe ser adecuada para proporcionar suficiente confianza estadística de la calidad.

Nota 2: Cuando un lote este compuesto por una unidad deberá verificarse el diseño estadístico aplicable.

**Una vez aclarado que un protocolo de validación debe prever detalles estadísticos, que incluyen definir la muestra de modo representativo y un análisis adecuado de los resultados de manera concordante, se entiende que cualquier otro documento presentado que no cumpla las características citadas**

será considerado como informativo, pero no corresponde a una validación.

### Etapa 3:

Ejecución de la validación.  
Documentación y registros de información obtenida en tiempo real  
Tratamiento de datos  
Análisis de datos  
Análisis de desviaciones  
Conclusiones

### Verificar

Entradas: Datos de la validación. Protocolo

Salidas:

-Informe final de la validación incluyendo una evaluación del cumplimiento de los objetivos, adherencia al protocolo, resultados acordes a las conclusiones y viceversa.

El Informe de Validación debe dar respuesta a todos los planteamientos definidos en el diseño experimental. Siendo consecuente con este principio, deberá presentar la información relacionada cada uno de los parámetros definidos en el diseño experimental, registrando según aplique, la evidencia o referencia de la misma, de aspectos tales como resultados de las calificaciones de equipos, incluyendo las calibraciones de los sensores de los mismos con patrones certificados.

Adicionalmente el informe debe contener un apartado de conclusiones que presenta la información encontrada fundamentado en los resultados de análisis estadísticos realizados, se definen las conclusiones del estudio, teniendo en cuenta los criterios de aceptación y/o rechazo para las pruebas estadísticas y los lineamientos de los métodos de ensayo para los parámetros específicos. (Adaptación LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA LA ESTANDARIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ENSAYO INSTITUTO NACIONAL DE SALUD Dirección Redes en Salud Pública Subdirección de Gestión de Calidad de los Laboratorios de Salud Pública 2014-04-25)

### Actuar

Entrada: Informe de validación

Una vez aceptada la información generada por las validaciones el área responsable deberá definir las decisiones a tomar, la necesidad de repetir la validación, de aceptar los datos como concluyentes para establecer una metodología un procedimiento o un proceso para ser documentado en un POE, guía o instructivo con el fin de determinar criterios únicos a ser seguidos por todo el personal para garantizar la uniformidad en las acciones y en consecuencia la estandarización de las actividades para la obtención de resultados consistentes (en procesos y en productos)

Salida:

-Auditorías internas: deberán incluirse la verificación de planes/cronogramas, protocolos e informes finales de validación. Así mismo la Dirección médica deberá hacer seguimiento a los resultados para planear estratégicamente las actividades sub siguientes. Es de capital importancia reconocer el valor de la revisión de las auditorías internas realizadas a los procesos específicos de manera que este aspecto debe ser un foco principal de fortalecimiento en las visitas de inspección.

Lo anterior considerando que el capítulo respectivo de las Buenas Prácticas reglamenta:

*“Deben prepararse instrucciones escritas referentes a la autoinspección, a fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los siguientes puntos: personal, instalaciones, mantenimiento de edificios y equipos, almacenamiento de insumos, tejidos y médula ósea, equipos, procesamiento y sus controles, control de calidad, documentación, saneamiento e higiene, programa de validación y revalidación, calibración de instrumentos o sistemas de medición, manejo de quejas, reclamos e incidentes adversos, resultados de las autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas.*

### ¿CUÁNDO SE CONSIDERA VALIDADO UN PROCESO?

Un proceso está validado, si:

Los resultados han sido aprobados encontrándose estadísticamente soportados  
Los datos de al menos 3 lotes consecutivos están dentro de los parámetros establecidos (atributos de calidad).

La significancia estadística de la cantidad de tejidos la dará el diseño por lo que pese a que cuando se trate de tejido ocular, aunque el lote corresponda a los tejidos extraídos de un solo donante (por recibir un tratamiento idéntico) será el diseño experimental el que defina el número de unidades de tejido a incluir

Las mediciones de los atributos de proceso o producto en cada etapa han sido satisfactorias conforme a las especificaciones establecidas en el protocolo Ej; controles exhaustivos al producto en las diferentes etapas del proceso de fabricación de los lotes, incluyendo al producto final, envase y/o empaque para lo cual los atributos de calidad deben haber sido predefinidos y no modificados sin justificación durante la ejecución.

De otra manera esto no es posible. Particularmente esto es crítico en los productos estériles ya que se deben validar exitosamente y los productos cumplir con las especificaciones para las pruebas básicas: esterilidad, endotoxinas bacterianas y al ser implantables como mínimo, la demostración de que no generan citotoxicidad al introducirse al cuerpo humano (entre otras pruebas de biocompatibilidad que por el tipo de producto, su procesamiento, su modo de uso –interno o externo- sean aplicables)

Las pruebas a ser realizadas no podrán ser arbitrarias y por esta razón al existir técnicas universales para su desarrollo, deberá apropiarse alguna de ellas cumpliendo todos los requisitos establecidos por la normalización. En caso contrario no podrá considerarse válida la técnica, ni las prueba y por tanto los resultados de calidad del producto podrán ser cuestionables.

Por otro lado, todas y cada una de las pruebas de control de calidad deberán incluir los requisitos normalizados y en este sentido, los controles deberán surtirse completos.

**Una técnica propia solo será válida si el diseño metodológico incluye aspectos de estadística que permitan aceptar como válidos los resultados comparando la técnica original con una oficial o normalizada. En este mismo sentido, repetir un procedimiento propio que no se ha validado previamente conforme el rigor que procede, no se considera una validación. Otro aspecto fundamental que aclara esta guía es que en estricto sentido se evalúa un proceso, que en conjunto implica validación de sus elementos.**

### EJEMPLOS:

#### - Procedimientos de Limpieza y Desinfección

**Se evalúa la técnica, las sustancias respecto de su idoneidad, el entrenamiento del personal y la eficacia del conjunto**

Frente a lo que se considera aceptable como validación de procesos de limpieza y desinfección, es preciso aclarar que el primer paso es definir las técnicas adecuadas escogiendo dentro de aquellas aplicables a lo que se requiere. El punto de partida será el reconocimiento de las cargas microbianas en las áreas controladas, cuali cuantitativamente para determinar el desinfectante ideal conforme las necesidades del banco, la infraestructura, la criticidad del proceso, el espectro del producto, su usabilidad en términos de baja toxicidad, facilidad de uso entre otros aspectos.

En este punto no se trata de escoger primero y demostrar después.

La lógica de la validación determina que se realiza para elegir el mejor producto desinfectante, la técnica (tiempo de exposición, diluciones empleadas) por comparación la necesidad o no de incluir un esquema múltiple (rotación) con lo que todos los desinfectantes deberían poder evaluarse frente a los microorganismos ubicuos en las áreas controladas para tomar la decisión objetivamente después de obtener conclusiones documentadas

En adelante la demostración del adecuado desempeño de lo elegido, será verificado no únicamente por la toma de lecturas una vez realizada la desinfección pues la efectividad solo es demostrable si se compara el “antes” con el “después” lo que quiere decir que habrán de tomarse controles as built, o en operación y posteriormente at rest, conceptos incluidos como parte de la validación de los sistemas de aire que permiten certificar conformidad frente a normas internacionales aplicables.

Según el INFORME TÉCNICO PDA (Parenteral Drug Association ) # 70 "Programas de limpieza y desinfección de la fabricación aséptica Instalaciones:

*“El propósito del programa de limpieza y desinfección no solo es el control microbiológico de la contaminación sino también servir como acción correctiva frente a la pérdida de control o excursiones a los límites de contaminación por partículas viables. Aunque la destrucción de células viables es parte integral del programa de limpieza y desinfección el uso de la desinfección como un enfoque único sin los esfuerzos para controlar la contaminación que entra en la zona carece de mérito técnico. El monitoreo ambiental evalúa la eficacia de los controles en el ambiente de trabajo Es a través del control de los niveles de carga biológica (bioburden) que entran en el área, junto con la limpieza y desinfección, como se logra un control viable aceptable de la fabricación o del entorno de prueba adecuado.”*

Se insta entonces a los interesados a reconocer la importancia de establecer el punto de partida: la calidad microbiológica de las áreas y por ello es pertinente realizar una revisión de los métodos y las técnicas aplicables para demostrar por ejemplo, la cantidad de partículas viables por m<sup>3</sup> para lo cual, técnicas básicas como la sedimentación, en donde no es posible establecer la cantidad de aire muestreado, no permite concluir que se mantienen los criterios de aceptación que el tercero validador de las áreas, estableció mediante un informe de validación que tendrá una vigencia también dada por criterios básicos propios de cada una de las áreas calificadas.

Como mínimo la validación de los procesos de limpieza y desinfección tendría como objetivos:

Realizar un monitoreo microbiológico de superficies, equipos y ambientes, antes de empezar el proceso con el fin de determinar la carga microbiológica  
Evaluar la eficiencia de la limpieza y sanitizantes empleados en el área

Todo con el fin de establecer o modificar el procedimiento de limpieza y desinfección

En este sentido, los parámetros mínimos de validación serían: Reproducibilidad, Repetibilidad, Robustez: o grado de precisión de los resultados obtenidos, para las mismas muestras, bajo variaciones del método.

Posteriormente, el informe de resultados debe concordar con el protocolo, por lo cual no es posible analizar uno sin el otro. También se deben incluir los análisis de datos y las conclusiones que deben ser concordantes con dicho análisis. Ninguna conclusión puede ser subjetiva o carente de sustento fáctico.

De lo anterior queda claro que una validación no es un documento teórico exclusivamente, que los resultados no son válidos sin un soporte estadístico, mismo que no puede ser arbitrario, que deben respetarse los criterios de aceptación, así como todos los lineamientos para las validaciones. En este sentido se resalta que los protocolos sean PREDEFINIDOS y no que puedan ajustarse en cualquier momento conforme conveniencia, ignorando la definición de posibles sesgos, u otras situaciones subjetivas que resten validez a los resultados.

El capítulo III de las BP para bancos de tejidos establece el requisito (...) *deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivar un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones registradas y establecerse procesos y procedimientos con base en un estudio de validación, los cuales serán sometidos periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se pueden seguir obteniendo los resultados deseados.*

Así, siendo la revalidación en realidad una validación secundaria, significa que antes de que la modificación relevante sea incluida se debe validar midiendo el impacto para el conjunto del sistema de esa modificación incluida, en comparación a lo que previamente se había validado. Frecuentemente se reitera el valor de tal comparación en cuanto a las validaciones dado que, conclusiones reales difícilmente pueden ser extraídas de ejercicios donde no es posible verificar el grado de cumplimiento de lo propuesto frente a patrones, técnicas normalizadas (que son patrones de acción)

- **Validación de sistemas de aire para áreas clasificadas** y la posterior demostración de su cumplimiento bajo normas internacionalmente aceptadas como ISO 14644 cuentan con mínimos que deben ser estudiados en la citada norma para que el área técnica de cada banco tenga elementos de juicio para evaluar los resultados, aprender de la experiencia de los expertos en validaciones de este tipo de áreas y participar activamente del proceso.

La prueba de recuperación de la sala limpia

El objetivo de la prueba es establecer cuánto tiempo tarda la sala limpia en recuperarse de una concentración de “desafío” al nivel de limpieza objetivo.

La Organización Internacional de Normalización, más conocida como ISO, es el organismo que establece y controla las normas internacionales de fabricación para todas las áreas industriales, incluidas las Salas Blancas. El objetivo principal es la estandarización de las normas a nivel internacional. La normativa específica de Salas Blancas es la ISO 14644 y cuenta con distintas partes que tratan diferentes aspectos en relación a las salas limpias:

- ISO 14644-1: Clasificación de la limpieza del aire.
- ISO 14644-2: Especificaciones para los ensayos.
- ISO 14644-3: Métodos de ensayo.
- ISO 14644-4: Diseño, construcción y puesta en marcha.
- ISO 14644-5: Funcionamiento.
- ISO 14644-6: Terminología.
- ISO 14644-7: Dispositivos de separación.
- ISO 14644-8: Contaminación molecular de aire.
- ISO 14644-9: Clasificación de la limpieza de superficies.
- ISO 14644-10: Contaminación química (superficies).
- ISO 14644-12: Clasificación por concentración de nano partículas.

La parte 3 de ISO 14644 especifica los métodos de ensayo para la clasificación designada de limpieza de partículas del aire y para la caracterización del desempeño de cuartos limpios y zonas limpias.

Los ensayos de desempeño están especificados para dos tipos de cuartos limpios y zonas limpias: aquellas con flujo unidireccional y aquellas con un flujo no unidireccional, en tres estados de ocupación posibles: construido, en reposo y operacional.

Los métodos de ensayo recomiendan equipos de ensayo y procedimientos de ensayo para determinar los parámetros de desempeño. Cuando el método de ensayo es afectado por el tipo de cuarto limpio o zona limpia, se sugieren procedimientos alternativos.

Para algunos ensayos, varios métodos y equipos diferentes son recomendados para acomodarse a las diferentes consideraciones de uso final. Es importante resaltar que “Los métodos alternativos no proporcionan necesariamente mediciones equivalentes.”

Pruebas/ensayos obligatorios para certificar áreas bajo estándares ISO son:

## 1. Prueba de conteo de partículas aéreas No Viables de acuerdo a ISO 14644

Esta prueba es realizada para determinar si el cuarto limpio alcanza el nivel de limpieza de aire deseado por el usuario.

La medición de las partículas no viables en áreas y zonas limpias, tiene por objeto la clasificación de las áreas de acuerdo a la norma ISO 14644-1, categorización de la limpieza en cuanto a las partículas en el aire para las salas blancas y las zonas limpias.

## 2. Prueba de volumen de flujo de aire en difusores de aire y Filtros HEPA terminales

Para verificar el volumen de aire entregado a través de cada filtro H.E.P.A., suministro, retorno de escape y para calcular el flujo de aire promedio, rango de uniformidad, y la tasa de intercambio de aire en el ambiente, dentro del cuarto limpio.

## 3. Prueba de velocidad de flujo de aire en difusores de aire y Filtros HEPA terminales

## 4. Cálculo de cambios de aire por hora

## 5. Prueba de Presurización del Cuarto Limpio

## 6. Mediciones de Presión diferencial entre áreas

Las pruebas opcionales son:

1. Prueba de integridad y de fugas en difusores de aire y Filtros HEPA Terminal con un intervalo sugerido de 6 a 12 meses para evidenciar daño en los medios filtrantes, en el marco, o en la junta del filtro, los cuales pudieran permitir la transmisión o saturación de partículas contaminantes y la pérdida de actividad filtrante.
2. Pruebas de confort: Nivel de ruido/Sonido; Prueba de Nivel de Iluminación
3. Prueba de Vibración
4. Prueba de Visualización de Flujo de Aire

Nota: De acuerdo con lo anterior puede ser necesario ajuste y balanceo (TAB, por sus siglas en inglés), cuando se evidencian resultados fuera de rangos o en límites de acción

**Un enfoque sistémico de los bancos de tejidos, que incluya la comprensión de la importancia de las validaciones dentro de un sistema de gestión de calidad robusto y enfocado para la mejora continua y no para la justificación de los errores, así como la incorporación de adecuados esquemas de gestión de riesgo que permitan definir criterios y orientar la acción, serán la llave que permita a los bancos de tejidos fortalecerse para afrontar los retos presentes y futuros, dando por descontado que no son las normas las que hacen la calidad de los productos y los procesos sino que, siendo apenas ellas el compendio de mínimos, la demostración de una ética del cuidado activa y real en estos importantes actores dentro del sistema de salud será lo que marcará la diferencia en un entorno cambiante donde procesos específicos con altas externalidades exigen a la inteligencia organizacional una adecuada gestión del conocimiento y de la información que incluso los lleve a romper la comodidad de los paradigmas conocidos.**

El Invima en función de su continuo compromiso con la salud pública pone al servicio de todas las partes interesadas en su página Web, documentos de consulta tales como las guías y normas citadas, que, se conciben para orientar y facilitar la interpretación de mandatos o bien para desarrollar aquellos que no se encuentran detallados en la normativa nacional. Por ello, siempre ha de reconocerse la jerarquía de las normas para definir criterios de evaluación de cara a las inspecciones de competencia de nuestro Instituto.

## 6. BIBLIOGRAFIA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD Dirección Redes en Salud Pública Subdirección de Gestión de Calidad de los Laboratorios de Salud Pública 2014-04-25 LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA LA ESTANDARIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ENSAYO

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Validation of analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1). [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf)

### Documentos electrónicos:

Guías de Validación AABT en: <https://www.aatb.org/standards>

Guas para la Industria de la FDA en: <https://www.fda.gov>

USP en [www.usp.org](http://www.usp.org)

Pharmaceutical Microbiology Manual FDA en: <https://www.fda.gov/media/88801/download>

Guidelines on validation WHO en: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/validation-without\\_appendices\\_2016\\_05\\_17.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/validation-without_appendices_2016_05_17.pdf)

Página de Internet de PAT de FDA <http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm>

AAEB. Medical Standards/Procedures Manual en: <https://restoresight.org/what-we-do/publications/medical-standards-procedures-manual/>

[1] Tiempo de vida útil: Tiempo que transcurre desde la fecha de extracción o rescate hasta el momento en que el tejido o médula ósea conserva las propiedades necesarias para trasplante, siempre y cuando se mantenga en las condiciones recomendadas por el banco.

[2] Se precisa que la validación de equipos opera cuando un conjunto de ellos conforma un sistema, pero como partes individuales de ese sistema, cada equipo debe someterse a CALIFICACIONES y cuando los equipos cuentan con sensores de medición de temperatura, presión etc, estos también deberán CALIBRARSE

[3] Fuente: INSTITUTO NACIONAL DE SALUD Dirección Redes en Salud Pública Subdirección de Gestión de Calidad de los Laboratorios de Salud Pública 2014-04-25 LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA LA ESTANDARIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ENSAYO

## DEFINICIONES

**Calibración:** El conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesaje), registro, y control, o los valores representados por una medida material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones. Ref: 2 ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, Serie de Informes Técnicos N°. 823 Informe 32, Anexo 1: Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos, Suiza, 1992, glosario páginas 18-23. Operación que bajo condiciones específicas, establece en una primera etapa una relación entre los valores y sus incertidumbres de medida asociadas obtenidas a partir de los patrones de medida y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas y, en una segunda etapa, utiliza esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medida a partir de una indicación. Decreto 1471 de 2014. "Por el cual se reorganiza el Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el Decreto 2269 de 1993"

**Calificación (DDMOT):** Acción de comprobación que cualquier instalación, sistemas y equipos trabajan correctamente y en realidad conducen a resultados esperados. El significado del término "validación" es ocasionalmente extendido para incorporar el concepto de calificación. Resolución 1160 de 2016.

**Certificado de acreditación:** Documento formal o conjunto de documentos, que indica que la acreditación ha sido otorgada a un organismo de evaluación de la conformidad para el alcance definido. Decreto 1471 de 2014, por el cual se reorganiza el Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el Decreto 2269 de 1993.

**Certificado de conformidad:** Documento emitido por el fabricante de acuerdo con las reglas de un sistema de certificación, en el cual se manifiesta adecuada confianza de un dispositivo médico, proceso o servicio debidamente identificado y que está conforme con una norma técnica u otro documento normativo específico. Documento emitido por un organismo evaluador de la conformidad, conforme a las disposiciones del presente decreto y demás requisitos legales que lo complementen, mediante el cual se presume la confianza de que un producto, proceso, sistema o persona cumple con una norma técnica u otro documento normativo específico; Decreto 1471 DE 2014. Por el cual se reorganiza el Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el Decreto 2269 de 1993. (DDMOT)

**Certificado de verificación metrológica:** Documento emitido por un organismo autorizado de verificación metrológica en relación con un instrumento de medida que certifica la conformidad con el reglamento técnico metrológico aplicable. Decreto 1471 de 2014. "Por el cual se reorganiza el Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el Decreto 2269 de 1993". (DDMOT)



**Evaluación/antes Validación Retrospectiva:** Es aquella en donde se trabaja con los antecedentes históricos del producto, obtenidos a partir de los registros de producción y control de calidad. Se aplica para productos que ya se encuentran en el mercado y que no han sido validados anteriormente. Considerada por FDA de valor antes que se desarrollaran métodos más científicos para validar los procesos \* Pauta de Validación de FDA (Taller de Validación OMS, Guatemala 2014). Para la Validación Retrospectiva de Procesos se aplica también, sin embargo, puesto que no cumple con la definición de validación se prefiere utilizar el término "evaluación" establecido en los últimos años. (DDMOT)

**Informe de Validación (DDMOT):** (Diferente de protocolo de validación, el primero es la propuesta y el segundo la desarrolla con datos y análisis pertinentes). Asimilable a Informe de Resultados (5.10. NTC ISO/IEC 17025:2005) Como mínimo debe contener la siguiente información: Nombre e identificación del laboratorio/Proveedor Fecha de la realización de la calificación /validación fecha de realización de cada ensayo Identificación única del informe de ensayo Referencia al plan de muestreo Procedimientos analíticos utilizados Referencia normativa Objeto, Alcance, Responsables Parámetros a Estudiar Muestras Reactivos, Equipos, Materiales de Referencia Marco Teórico Resultados detallados y Análisis estadísticos apropiados Conclusiones Nombre y dirección del cliente/banco Resultados del ensayo, junto con las unidades de medida Especificaciones (límites considerados por documentos normalizados para cada ensayo) Descripción, estado e identificación, sin confusión del objeto u objetos de lo sometido a ensayo Anexos conteniendo la data cruda desde generada por cada equipo directamente Anexos conteniendo la data analizada por los métodos estadísticos pertinentes y predefinidos Anexos referidos a patrones y estándares, certificados de autorización del proveedor por las agencias gubernamentales competentes y de idoneidad del personal si es requerido por el banco dentro de su SGC para proveedores de servicios críticos Nombre (s), cargo (s) y firma (s) o identificación equivalente de la (s) persona (s) autorizadas para emitir el informe  
Nota: el cuerpo del documento provee más información al respecto

**Patrón de medida:** Realización de la definición de una magnitud dada, con un valor determinado y una incertidumbre de medida asociada, tomada como referencia. Certificado de verificación metrológica. Documento emitido por un organismo autorizado de verificación metrológica en relación con un instrumento de medida que certifica la conformidad con el reglamento técnico metrológico aplicable. Decreto 1471 de 2014. Por el cual se reorganiza el Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el Decreto 2269 de 1993

**Protocolo de validación:** Documento que describe los detalles de un estudio de validación. Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros que habrán de medirse, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. Es un documento que indica cómo se realiza la validación: describe los detalles de las partes críticas de un proceso de fabricación, antecedentes importantes, explica el fundamento lógico y el objetivo de la validación, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijar los parámetros que se medirán, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones y considerarse validado el proceso (DDMOT - DMPB)

**Validación Concurrente:** Validación efectuada en circunstancias excepcionales, justificadas sobre la base de un beneficio significativo para el paciente, en la que el protocolo de validación se ejecuta simultáneamente con la comercialización de los lotes de validación.

**Validación Prospectiva:** Validación conducida antes de la distribución de un producto nuevo, o producto hecho bajo un proceso de fabricación revisado, donde las revisiones pueden afectar las características del producto. Validación de un proceso para un producto ya en distribución basada en datos acumulados de producción, de prueba y de control. Este tipo de validación se efectúa en la etapa de desarrollo del producto, es decir, antes de su fabricación a gran escala y de su comercialización. (DDMOT)

**Validación secundaria:** Algunos sectores utilizan los conceptos de 'validación primaria' y 'validación secundaria', esta última con el sentido de verificación (EURACHEM 2014) La verificación consiste en evaluar el desempeño del método para demostrar que cumple con los requisitos para el uso previsto, que fueron especificados como resultado de su validación (NMX-CH-152-IMNC-2005). Si se emplean métodos normalizados (por ejemplo, las normas publicadas por organismos reconocidos) no sería necesario realizar una validación completa, pero sí es conveniente verificar los aspectos modificados a la hora de realizar una adopción por adaptación. Es lo que se conoce como validación secundaria. (DDMOT)

**Verificación de rutina:** Comparación contra patrones de trabajo con el fin de determinar si el equipo se encuentra dentro de especificaciones o límites de funcionamiento y en las condiciones predeterminadas para ser utilizado, y se realiza cada vez que se usa el equipo o instrumentos o diariamente.

**Verificaciones internas intermedias:** Corresponden a comprobaciones intermedias que se realizan a los equipos /instrumentos/sensor o display, usando patrones de trabajo internos disponibles, con el fin de mantener la confianza en el estado metrológico y confirmar que cumple los criterios de aceptación establecidos para el uso. Para ejecutar actividades de verificación interna, se definen los lineamientos particulares en los respectivos Instructivos/procedimientos/guías de verificación. (DDMOT)

| ELABORÓ  | REVISÓ  | APROBÓ   |
|--|---|--|
| <p>Lina Melissa Gonzalez Garay<br/>Contratista</p> <p>Fecha de elaboración: 16/11/2021</p> | <p>Pedro Alexander Gonzalez Gutierrez<br/>Profesional Especializado Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías<br/>Nidia Nayibe Gonzalez Pinzon<br/>Contratista<br/>Jeisson David Martinez Pinzón<br/>Profesional Especializado Grupo Sistemas de Gestión Integrado</p> <p>Fecha de revisión: 19/11/2021</p> | <p>Mabel Constanza Barbosa Romero<br/>Profesional Especializado Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías</p> <p>Fecha de aprobación: 19/11/2021</p> |

Este documento ha sido visto 27 veces

Copia no controlada