

Modernización del bioterio de producción del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Manuel Moya-Acosta^{1,2}, M.Sc, Carmen Esteves-Guerra,¹ MV,
Freddy Sifones-Díaz,¹ MV Esp, y Rafael Fernández,³ Ing

¹Gerencia de Producción y Servicios Básicos. Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” Caracas, Venezuela.

²Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández” Facultad de Medicina (UCV) Caracas, Venezuela.

³Empresa Socialista Productora de Medicamentos Biológicos, ESPROMED BIO, C.A. Caracas, Venezuela.

Recibido: 27 de febrero del 2019

Aprobado: 31 de julio del 2019

*Autor de correspondencia: Manuel Jesús Moya Acosta, Gerencia de Producción y Servicios Básicos. Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” Ciudad Universitaria Los Chaguaramos Caracas, Venezuela +58-212-2191717/ 1715/, correo/ manuel.moya@inhrr.gob.ve. Instituto de Medicina Experimental “Dr. José Gregorio Hernández” Facultad de Medicina, Sección de Bioterio. Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos UCV- Caracas, Venezuela. Teléfono. + 58-212-6053369 correo/ mesumoya@yahoo.es; manuel.moya@inhrr.gob.ve

Cómo citar este artículo: Moya-Acosta M, Esteves-Guerra C, Sifones-Díaz F, Fernández R. Modernización del bioterio de producción del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”. *Spei Domus*. 2017;13(26-27):1-13. doi: <https://doi.org/10.16925/2382-4247.2017.01.06>

Resumen. *Propósito:* el uso de animales para investigaciones biomédicas y producción de reactivos, requiere del cumplimiento de estrictas normas internacionales estandarizadas, para garantizar resultados experimentales confiables, reproducibles y comparables. El bioterio de producción del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR) presentaba fallas en su infraestructura, con equipos que habían superado su tiempo de vida útil, cuyo mantenimiento deficiente y ausencia de reposición, resultaban en mayor concentración de amoníaco, incremento de la humedad relativa por encima del 70 % y malos olores concomitantes. *Temas:* en 2016 se decidió la ejecución de un Plan de Desarrollo de la Planta Física de 1200 m², con la finalidad de adecuar sus instalaciones mejorar las condiciones sanitarias y optimizar los procesos y flujos a efecto de para garantizar la calidad, cantidad y el manejo adecuado de los animales empleados como sustratos biológicos. *Desarrollo:* a partir del estudio y evaluación de posibles alternativas, la edificación fue modificada en su infraestructura, acabados, redistribución de servicios, incorporación de equipos de tecnología de punta, y sistemas de ventilación y bioseguridad, en cumplimiento de las Normas COVENIN e ISO 9001:2015. *Conclusiones:* la infraestructura y barreras sanitarias que fueron creadas o modificadas, permiten el flujo unidireccional para el ingreso en áreas limpias y la separación efectiva de estos espacios, con el área de lavado, garantizando mayor seguridad en el núcleo de fundación, de acuerdo con las normas internacionales para la producción de animales de laboratorio. Así, el bioterio pasó de la clasificación microbiológica de Animales Convencionales a la condición de Animales Convencionales controlados con Barreras Sanitarias.

Palabras clave: animales de laboratorio, bioterio, planta física, remodelación.



Modernization Of The Production Biotery Of The Instituto Nacional De Higiene “Rafael Rangel (INHRR)

Abstract. *Introduction:* Animal use in biomedical investigations and in reactive production requires that these are kept under standardized conditions, following strict international regulations, guarantying: reliable, reproducible and comparable results. THE INHRR Laboratory animal center, had faults in its infrastructure, equipment that had ended their useful life, with a deficient maintenance and faulty reposition that caused high levels of ammonium producing bad odor, worsen by the level of humidity surpassing 70 %. *Theme:* In 2016 it was decided to execute a plan for its remodeling: “Plan de Desarrollo de la Planta Física” of 1200 m², with the purpose of adapt the installations to optimal conditions, improve the sanitary conditions, and optimize the process and flows guarantying the quality, quantity and management of the animals used as biological substrates. *Development:* From the study and evaluation of possible alternatives the edification was modified in its infrastructure, terminations, service redistribution, incorporation of new cutting-edge equipment such as ventilation systems, and biosecurity, meeting COVENIN and ISO 9001:2015 standards. *Conclusions:* The infrastructure and the sanitary barriers which were created or modified allow a unidirectional flow for the access of clean areas and the separation of this areas with the cleaning room in this way guarantying more security in the nucleus of the foundation, in accordance with international norms for the production of laboratory animals. In this way the Laboratory Animal Center changed from a classification of microbiologic conventional animals, to: Convectional Controlled by Sanitary Barriers.

Key words: Laboratory animals, bioterium, physical plant, remodeling.

Modernização do biotério de produção do Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Resumo. *Propósito:* o uso de animais para investigações biomédicas e produção de reativos, requer o cumprimento de estritas normas internacionais padronizadas, para garantir resultados experimentais confiáveis, reprodutíveis e comparáveis. O biotério de produção do Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR) apresentava falhas em sua infraestrutura, com equipamentos que haviam superado seu tempo de vida útil, cuja manutenção deficiente e ausência de reposição resultavam em maior concentração de amoníaco, incremento da umidade relativa superior a 70 % e maus odores concomitantes. *Temas:* em 2016, decidiu-se a execução de um Plano de Desenvolvimento da Planta Física de 1200 m², com a finalidade de adequar suas instalações, melhorar as condições sanitárias e otimizar os processos e fluxos com o objetivo de garantir a qualidade, a quantidade e o manejo adequado dos animais empregados como substratos biológicos. *Desenvolvimento:* a partir do estudo e avaliação de possíveis alternativas, a edificação foi modificada em sua infraestrutura, acabamentos, redistribuição de serviços, incorporação de equipamentos de tecnologia de ponta, e sistemas de ventilação e biossegurança, em cumprimento das Normas COVENIN e ISO 9001:2015. *Conclusões:* a infraestrutura e barreiras sanitárias que foram criadas ou modificadas permitem o fluxo unidirecional para a entrada em áreas limpas e a separação efetiva desses espaços, com a área de lavagem, o que garante maior segurança no núcleo de fundação, de acordo com as normas internacionais para a produção de animais de laboratório. Assim, o biotério passou da classificação microbiológica de Animais Convencionais à condição de Animais Convencionais controlados com Barreiras Sanitárias.

Palavras-chave: animais de laboratório, biotério, planta física, remodelação.



Propósito

Los estudios e investigaciones biomédicas, lo mismo que la producción de reactivos biológicos en general, requiere que los animales utilizados provengan de instalaciones apropiadas para garantizar la seguridad en los resultados esperados. Así, un bioterio debe contar con instalaciones adecuadas para albergar animales de laboratorio con el objeto de garantizar biomodelos experimentales de calidad para la obtención de resultados confiables, reproducibles y comparables, en las pruebas de diagnóstico, investigación y control de calidad de biológicos en las que se requiere su uso. Esto incluye las buenas condiciones para la limpieza e higienización, el monitoreo regular del ambiente y del personal, así como el control microbiológico y genético de los animales, además del lecho y de los alimentos incluyendo su análisis bromatológico. Es necesario disponer de áreas separadas, bien delimitadas por las barreras sanitarias y por los procedimientos, de manera que disminuya o evite la contaminación cruzada microbiana o genética y que faciliten el aislamiento de cualquier área en caso de accidente, posible corto circuito o prevención de incendio.

Desde la creación del INHRR en el año 1938, su bioterio ha sido parte importante en el historial del Instituto y sus logros científicos y tecnológicos. Así, el espacio conocido como "la vieja becerra", donde se producía la materia prima para la elaboración de vacuna antivariólica, fue acondicionado en 1989 para la producción de ratones lactantes utilizados para la obtención de la vacuna antirrábica "Fuenzalida Palacio", iniciándose la producción tecnificada con el manejo operativo y sistemático de los núcleos reproductores.

En 1994 la instalación fue modificada para adaptarla al modelo unidireccional, con el objetivo de lograr el flujo en una sola dirección del personal, equipos e insumos, de modo de evitar la contaminación cruzada. En consecuencia, el bioterio se transformó en un centro de producción convencional mediante la combinación de instalaciones físicas, equipamiento y procedimientos operacionales, con separación efectiva de las zonas limpias de las zonas de servicio o menos limpias, disminuyendo la probabilidad que organismos patógenos

entren en contacto con los animales. Por ello, el Instituto se pudo abastecer de ratones de condición convencional, calificación definida según las normas internacionales para la producción y mantenimiento de los animales de laboratorio [1].

No obstante, el bioterio operaba con equipos obsoletos, cuya vida útil había sido largamente superada y sin reposición alguna, presentaban, además, fallas en su estructura física. Tal situación condujo al desarrollo de un plan de acción para mejorar las condiciones sanitarias y de la infraestructura del bioterio. El sistema en tales condiciones y con deficiencia en la ventilación efectiva resultaba en la fuerte concentración de amoníaco procedente de las excretas de los animales. Al fuerte olor se agregaba la elevada humedad relativa, mayor al 70 %, lo que aumentaba el riesgo de afecciones respiratorias en los animales y más aún al personal que trabajaba en el área.

Este bioterio produce la mayor cantidad de animales de laboratorio en Venezuela, debido a los objetivos institucionales; mientras que otros bioterios producen mayor variedad de cepas, aunque en menor número, para atender la demanda específica de sus usuarios. Sin embargo, al igual que las otras instituciones nacionales similares, no puede certificar su calidad como animales libres de agentes patógenos específicos. Dicha condición produce interferencias en las respuestas inmunológicas, como se ha demostrado en numerosos estudios y puede ser fuente de diversas enfermedades, entre ellas algunas zoonosis, por lo cual estos animales son poco confiables, cuyo uso, ha obligado, a veces, a la repetición de numerosos ensayos con los consiguientes perjuicios y costos [2].

El INHRR es el Centro Nacional de Referencia para el control de biológicos, lo mismo que el registro y control de medicamentos y cosméticos de uso humano; de diagnóstico de enfermedades infectocontagiosas y de vigilancia epidemiológica. Para este propósito produce modelos animales y procesa sangre y hemoderivados para enriquecimiento de medios de cultivo, que son utilizados por las unidades técnicas de la institución. No solo el bioterio produce sustratos biológicos para cubrir las demandas institucionales, sino que también atiende las demandas de otras instituciones públicas y privadas.

Temas, características de la intervención

Para la ejecución de este proyecto se desarrollaron y analizaron dos propuestas para la remodelación del edificio central de la División de Bioterio, una edificación de 1.200 m² con la intención de mejorar las condiciones de alojamiento y de la calidad sanitaria de los ratones, hasta tanto se construyera el nuevo Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio.

La remodelación del bioterio se basó en el uso de soluciones tecnológicas para garantizar la calidad, cantidad y manejo requerido para la producción de ratones necesarios para la elaboración de kits de diagnóstico para las pruebas biológicas en farmacodinamia, diagnóstico viral, control de biológicos y medicamentos, en conjunto con el desarrollo de diversos proyectos de investigación que asegurarán la producción de modelos animales de alta calidad, mejorando el bienestar animal.

En la primera fase se elaboró el Plan de Desarrollo de la Planta Física, basado en el conocimiento de las necesidades determinadas por diferentes estudios realizados para optimizar los procesos y mejorar los flujos en general. En la memoria descriptiva del proyecto se estableció el orden y prioridad de las obras en forma progresiva para la modernización de la infraestructura de la planta física: obra nueva en la edificación, remodelaciones, ampliaciones y obras de mantenimiento preventivo y correctivo de diferentes áreas.

Para el diseño y ejecución del proyecto se adoptaron, en su extensión y en conjunto, las normativas COVENIN [03] y las regulaciones referidas de manera directa e indirecta a las instalaciones del bioterio [4] y [5].

El equipo técnico del bioterio, en conjunto con las gerencias de apoyo, presentó una propuesta integral de remodelación del edificio central de la División de Bioterio, con el propósito de mejorar las condiciones de alojamiento y de la calidad sanitaria de los ratones.

En el marco de los lineamientos para mejorar la calidad de los animales de laboratorio producidos en el bioterio con el fin de cumplir con las normativas, se ejecutó la remodelación de la infraestructura acabados y distribución de servicios, incorporación de equipos con tecnologías avanzadas, sistemas de ventilación y de bioseguridad para la contención,

manipulación y saneamiento para del nuevo pie de cría. Un propósito de este ejercicio era obtener la clasificación microbiológica: “Convencionales controlados con barreras sanitarias”, para atender las demandas de especie, cepa, edad, peso, cantidad de todos los usuarios.

A partir del análisis integral de las propuestas sus alternativas, ventajas y desventajas, el equipo decidió adoptar la alternativa del proyecto de mayor alcance (propuesta 2), para la modificación de la infraestructura como para la dotación de equipos con tecnología de punta, para la incorporación de nuevos procedimientos. Así se decidió hacer la intervención que se describe enseguida.

Al iniciar el análisis, se consideraron dos propuestas alternativas:

Propuesta n.º 1

La creación de dos áreas de lavado: a) destinada al lavado y desinfección incluyendo los tanques de prelavado y lavado y, b) área de esterilización donde se encuentra el autoclave de una puerta, como parte del equipo disponible.

Reubicación de las oficinas de la División de Bioterio en un galpón anexo, a efecto de ganar espacio en el área de lavado (a).

Construcción de una cabina, ubicada entre el área de esterilización (b) y el cuarto o sala de preparación de materiales, que permitirá el paso del lecho sanitario y el alimento concentrado, ambos esterilizados, a través de la pared que separa el área del autoclave y la zona de lavado de los equipos convencionales.

Establecimiento del sistema de esclusa de doble puerta, ubicado en el extremo del pasillo de servicio, para dejar el material sucio procedente de los cuartos de animales. En este punto, el personal de lavado puede retirar dicho material para su procesamiento, sin necesidad de transitar por las áreas limpias. Tanto en la planta baja como el primer piso, se incluirá el sistema de esclusas.

Modificación del espacio para el ingreso del personal, de manera que no coincidan en las mismas áreas las personas que trabajan en los cuartos de los animales y áreas limpias con el personal del área de lavado y esterilización.

Colocación de una pared y una puerta en el pasillo común, para lograr la separación física del área limpia y el área sucia, en el primer piso del edificio.

Adquisición de tres (3), estantes con el sistema IVC (Individually Ventilation Cages), cada uno de 120 cajas o jaulas, para el mantenimiento del pie de cría en el núcleo de fundación, núcleo de expansión y núcleo de reemplazo de reproductores. Este último utilizado para el mantenimiento de las crías durante las primeras tres semanas, después del destete.

Se prevé adquirir otros nueve (9) estantes IVC, de ser necesario, para completar el equipamiento de contención suficiente para mantener 5000 hembras de reemplazo de los tres núcleos de producción. Cada núcleo demanda hasta 600 hembras de reemplazo por semana, para la producción de lactantes y animales de 11-14 gramos de peso vivo.

Igualmente, se requiere la adquisición de una cabina móvil para los cambios de lecho, colocación de alimento y manipulación de los animales, bajo el ambiente de flujo laminar del módulo de cambio.

Para las crías lactantes, y de acuerdo con la densidad recomendada, se requiere la adquisición de estantes, jaulas y tapas convencionales, los cuales estarán ubicados en las salas destinadas para tal fin.

Ventajas de la propuesta n.º 1

Esta propuesta demanda cambios mínimos en la infraestructura sin generar altas inversiones para la modificación del edificio.

Se puede prescindir de reubicar el autoclave, cuyo traslado, para ganar espacio en el área de lavado, tiene un costo, y al evitarse, se logra un ahorro de presupuesto.

Esta alternativa produce una mínima interferencia en el proceso de producción, permitiendo trabajar en forma continua durante la ejecución de las modificaciones, a excepción de un periodo de 2 a 3 semanas críticas, por las intervenciones obligadas en el área de lavado.

Otra posible ventaja es que no requiere de la construcción de nuevos sanitarios en el galpón anexo, lugar donde quedarían las nuevas oficinas administrativas.

Desventajas de la propuesta n.º 1

El material esterilizado por el autoclave de una sola puerta debe transitar, inevitablemente, por una parte del sector del área de lavado, antes de ser pasado por el *pass trough*, hacia el cuarto o sala de

preparación del material. Por ello, se requiere del empaque con tres revestimientos de papel *kraft*, para evitar la contaminación posterior de todos los insumos esterilizados.

Similarmente, las jaulas, tapas, bebederos y tetinas que se utilizan en las cajas IVC, coinciden en el mismo lugar de preparación de materiales, con las jaulas convencionales en proceso de desinfección. Este tránsito, por el mismo pasillo limpio, puede inducir riesgos de infección para los animales mantenidos en los estantes IVC.

Propuesta n.º 2

A diferencia de la anterior, en esta se prevé la separación física del bioterio en dos secciones: 1) la planta baja destinada a la producción con estantes IVC o microaisladores, con las ventajas de este sistema moderno para el aislamiento y protección de los animales y consecuente prevención de alérgenos al personal operario y, 2) la planta alta para la producción expandida con estantes y equipos convencionales.

Esta alternativa supone la modificación del espacio para el área del ingreso del personal y salas de servicios higiénicos específicos para los funcionarios que deben trabajar en las zonas protegidas y zonas limpias de la planta baja.

De esta manera, se evita que este personal coincida con los operarios de las zonas de lavado y esterilización y también con el personal que trabaja en la parte alta o primer piso, y se establece así, uno de los procedimientos operativos recomendados como barrera para la prevención de posibles contaminaciones (figura 10).

La separación física se extiende también a los servicios, con modificaciones para asegurar la separación física de los servicios de la planta baja sin conexión con los baños de la planta alta.

Se contempla la reubicación y algunas modificaciones en el área de preparación de los equipos de contención y pasillos de servicio (figura 11).

Se propone establecer como barrera principal, la adquisición e instalación en la planta baja de un autoclave de doble puerta, para la separación efectiva de dos espacios: el primero para el prelavado y lavado, en los tanques respectivos y desinfección con depósito germicida y el segundo, el área limpia después de pasar por el autoclave, con los equipos y materiales esterilizados para su traslado y uso

en la planta baja donde se encontrarán los estantes IVC (figura 4).

Para el funcionamiento de esta barrera principal también se deberán reubicar los servicios de vapor, agua potable y drenaje de aguas servidas, todo ello para la instalación del autoclave y los tanques de lavado.

El uso del autoclave de doble puerta permitirá la esterilización del lecho sanitario, alimento concentrado, jaulas, tapas, tetinas y frascos que se utilizarán en la producción.

El tránsito del alimento y lecho sanitario estériles, desde la zona limpia hacia el área de servicio con equipos convencionales, se realizará a través de un *pass trough* específico que se contempla en esta propuesta.

Al igual que la propuesta n.º 1, en esta también se incluye la adquisición de estantes IVC cada uno de 120 cajas, para mantener el pie de cría de núcleo de fundación, núcleo de expansión y núcleo de reemplazo de reproductores durante las primeras tres semanas después del destete.

Para los cambios de lecho, alimentación y manipulación de los animales se requiere la adquisición de una unidad o módulo de trabajo y otra unidad para la manipulación adecuada de los desechos (cama sucia, resto de alimento).

Al igual que la anterior propuesta, en esta también se considera la conveniencia de adquirir nueve (9) estantes adicionales con cajas IVC y los respectivos módulos de control. Cada módulo puede servir para 4 estantes, debidamente conectados. El equipamiento se justifica en la necesidad de mantener hasta 5.000 hembras de reemplazo, para los tres núcleos de producción. Cada núcleo demanda hasta 600 hembras de reemplazo por semana, para la producción de lactantes y animales de 11-14 gramos de peso.

En la planta alta (primer piso), se propone la localización de los equipos convencionales, para la producción de ratones destinados a diferentes tipos de controles biológicos que se efectúan en el Instituto.

Para la separación física de las áreas limpias de las sucias, se propone la construcción de una pared y una puerta en el pasillo común.

La localización en la planta baja, de las áreas de lavado y desinfección, así como el autoclave de doble puerta, obedece a razones de logística, para favorecer la operatividad del sistema.

Ventajas de la propuesta n.º 2

En esta propuesta se prioriza la separación de dos áreas bien definidas y separadas, donde la producción de ratones de 11-14 gramos, hasta una cantidad de 8.000 ratones/mes, se realizará en ambientes controlados, utilizando los estantes IVC (donde cada caja o jaula funciona como un microaislador), con control ambiental monitorizado, flujo de aire filtrado permanente y eliminación del amoníaco y aislamiento efectivo del macroambiente, para seguridad del personal operario y de los animales.

Mediante esta propuesta, los reemplazos de los reproductores destinados a la producción de lactantes permanecerán en los estantes IVC hasta el día de su apareamiento. Luego, pasarán a las jaulas convencionales por dos semanas para el apareamiento y tres semanas adicionales separadas de los machos, para cumplir el período de gestación. Este manejo puede garantizar una mejor condición sanitaria de los ratones así producidos.

Adicionalmente, el personal del bioterio se entrenará y capacitará en el uso y manejo de los equipos de última generación, como parte importante para garantizar la calidad sanitaria de los animales.

Desventajas de la propuesta n.º 2

Entre las posibles desventajas se puede mencionar el elevado precio de los nuevos equipos, por lo cual, aumentarían los costos de producción.

Como consecuencia de la ejecución de las obras e interferencia temporal de la producción, será necesaria una nueva planificación en la producción de lactantes utilizados en la elaboración de la vacuna antirrábica, además de otros retrasos en la ejecución de ensayos y productos que requieren de ratones.

Desarrollo

A partir del estudio y análisis integral de las propuestas y la respectiva ponderación de las ventajas y desventajas, el equipo multidisciplinario que intervino decidió adoptar el proyecto de mayor alcance (propuesta 2), para la modificación de la infraestructura, la adquisición de equipos con tecnología de punta y la respectiva incorporación de nuevos procedimientos de producción.

El proyecto de remodelación y modernización del bioterio (figura 1) se desarrolló con la intervención conjunta de los profesionales pertenecientes a las Plantas de Vacunas (ESPROMED BIO, C.A.), profesionales adscritos a la División de Bioterio, funcionarios de las gerencias de Producción, Seguridad, Industrial, Ambiente e Higiene, Ocupacional, Informática, Administración, Planificación, Calidad, Recursos Humanos, Consultaría Jurídica y Docencia, y se contó también con la información suministrada por los fabricantes de equipos y con productores de animales de bioterio de otras instituciones.

El proceso se inició con la activación de un núcleo de producción e instalación del núcleo piloto de ratones, seguido con la reubicación de las oficinas de la división en el galpón anexo, a efecto de disponer de mayor espacio en el área de lavado, según lo señalado en la propuesta.

Para la entrega de los animales desde el área limpia, se procedió a construir un *pass trough*, en el pasillo norte. En la misma zona, se instaló un equipo de filtración de alta eficiencia, para el acondicionamiento del agua de bebida, destinada al consumo de todos los animales.

Como se mencionó en la propuesta elegida, tanto en los pasillos de servicio de la planta baja como de la planta alta, se instaló el sistema de esclusas de doble puerta para la colección del material de desecho procedente de los cuartos de animales. Luego, desde tales puntos, el personal de lavado procederá a retirar los materiales, sin transitar por las zonas limpias.

En las tomas de aire externo del sistema de climatización se colocaron filtros gruesos, con lo que se logró una eficiencia de 65 % en los difusores de los cuartos de producción. Esto mejoró en ambiente para beneficio del personal operador y de los animales.

Las mejoras incluyen el cambio del lecho sanitario, puesto que antes de la intervención, se utilizaba la cáscara de arroz con los inconvenientes conocidos de poca absorción de la orina y heces, lo que resultaba en la producción de amoníaco y las enfermedades respiratorias consiguientes.

Por otra parte, la viruta de madera resulta inadecuada por su contenido de aserrín que se compacta con la orina, reteniendo mucha humedad. Más aún, dependiendo del tipo de madera, su contenido de resinas es perjudicial por su acción hepato-tóxica, lo que ocasiona alteraciones en la respuesta experimental.

Por lo tanto, se decidió adoptar la tusa de maíz granulada como material de lecho de excelentes resultados, sobre la base de experiencias previas de su uso por parte de la antigua Red Nacional de Bioterios, cuya continuidad y disponibilidad se espera lograr mediante la nueva Red de Bioterios, de mayor alcance. Este lecho, además de poseer una alta absorción e inocuidad, no se altera por el autoclavado, además de ser de acceso relativamente disponible.

Respecto al alimento para los ratones, su uso como insumo adecuado depende de su alto contenido de vitaminas, para compensar la pérdida inevitable durante el proceso de esterilización. Hasta tanto este alimento no se encuentre en el mercado nacional, se realizarán ensayos como el calentamiento rápido, para disminuir la posibilidad de contaminación que puede ocurrir durante su traslado y almacenamiento.

Para reiniciar el nuevo plantel, es imprescindible recurrir a la importación de un nuevo pie de cría, procedente de un centro de referencia internacional que garantice la condición de animales libres de patógenos específicos (SPF).

Remodelación

Las obras de albañilería, electricidad, instalación de equipos, revestimientos, sustitución de materiales, acabados, pintura epóxica o esmalte se orientaron para lograr cambios significativos en los procesos y flujos de producción en las distintas áreas.

La figura 1 muestra la fachada posterior del bioterio del Instituto, A: antes de la remodelación y, B: después de la modificación.

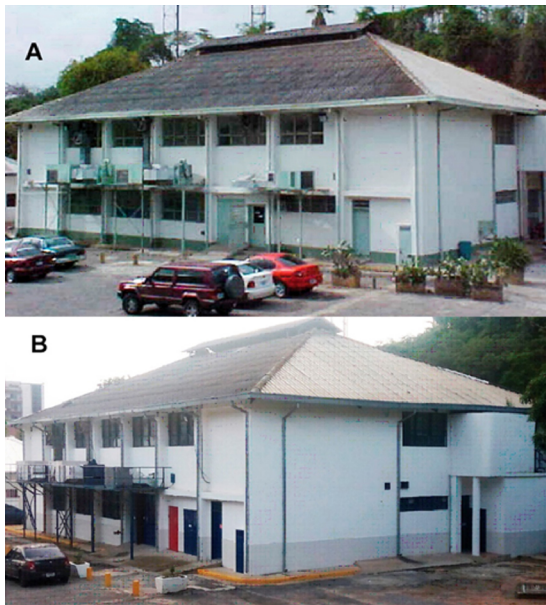


Figura 1. Fachada posterior del Bioterio del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". A: antes de la remodelación y B: después de la remodelación
Fuente: elaboración propia

En la figura 2, los pasillos antes de los trabajos presentaban paredes con baldosas y techo de cielo raso (vista A), después de la remoción total de la cerámica y su sustitución por friso, cambio del techo con *dry wall* y todo acabado con pintura epóxica, el resultado de muestra en la vista B, derecha. Las paredes interiores de toda la edificación fueron pintadas con esmalte.

En cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura recomendadas, se efectuó el acabado sanitario de las instalaciones, con uniones en curva de las paredes al piso y al techo, evitándose los ángulos agudos que se pueden convertir en zonas de secuestro de suciedad y para facilitar la limpieza [6].

La construcción de las esclusas a final de los pasillos de la planta baja, para el ingreso a las zonas protegidas, se muestra en la figura 3. Las esclusas de doble puerta permiten disminuir el ingreso de contaminantes desde el pasillo de servicio a las salas donde se colocarán los racks IVC.



Figura 2. Área de pasillos. A: antes de la remodelación: paredes con baldosas y techo tipo cielo raso. B: después de la remodelación, remoción de baldosa, sustitución de techo estructuras de *dry wall*
Fuente: elaboración propia



Figura 3. Esclusa área protegida
Fuente: elaboración propia

La figura 4 muestra los tres (3) tanques construidos: 1) prelavado, 2) lavado y 3) germicida, para garantizar la limpieza y esterilización de los equipos de contención no autolavables.



Figura 4. Tanques. 1) Prelavado, 2) lavado y 3) germicida
Fuente: elaboración propia

También se incluyó la modificación de los servicios higiénicos en el área de producción y la construcción de dos (2) sanitarios adicionales en el área de limpieza.

Para las zonas protegidas, convencional y de servicio, se diseñó y se construyeron lava mopas específicos.

La modificación y acondicionamiento del área de entrega de los animales a los usuarios, se encuentra en la figura 5: A antes de la remodelación, y B acabado final, después de la remodelación, con los sistemas de acceso seguro (SAS).

Remodelación del sistema eléctrico que sirve a las diferentes áreas, siguiendo los lineamientos establecidos en el Código Eléctrico Nacional [7].

Para la seguridad y protección del personal, visitantes y los animales, se ha prestado especial atención al sistema contra incendios, según las Normas COVENIN [8, 9, 10 y 11].

Con el objetivo de mitigar todo tipo de riesgos e impactos y en previsión de cualquier evento humano, técnico o biológico que ponga en riesgo al personal y animales, se ha adoptado el sistema de auto enclavamiento de puertas y *pass trough*, incluyendo el sistema de desenclavamiento de las puertas en caso de incendio.

Dada la importancia de la modernización de los equipos, se procedió a la adquisición de *racks* IVC y cabinas de cambio CS5 que se observan en la figura 6. En la izquierda, A, el área de producción convencional muestra los estantes, jaulas y una mesa rodante, utilizada para los cambios antes de

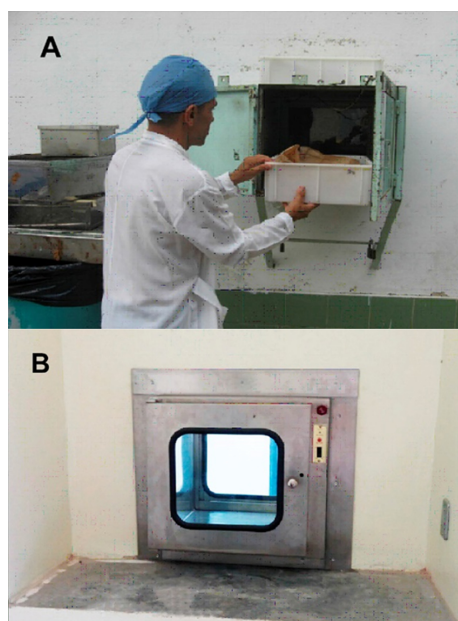


Figura 5. Área de entrega. A: Antes de la remodelación, B: después de la remodelación, con Sistemas de Acceso Seguro (SAS)

Fuente: elaboración propia

la remodelación. A la derecha, B muestra los *racks* IVC y una cabina de cambio móvil, que funciona como una campana de flujo laminar.

La figura 7, a la izquierda, A, se evidencia la limpieza de las jaulas antes de los cambios, mientras que, a la derecha, B, se muestra la cabina DS36 de recolección y manejo apropiado de los desechos.

En la figura 8, se observa la máquina lavadora de jaulas, recién adquirida como parte del equipamiento moderno.

La barrera principal, constituida por un autoclave de doble puerta, accesos sanitarios seguros (SAS) o esclusas de doble puerta y tanque de inmersión con germicida, de la figura 9, representa la incorporación de mayor importancia para garantizar el estado sanitario de los animales producidos.

La figura 10 muestra la zona de ingreso y baños, con pisos de baldosa y cortinas, antes de la remodelación, A. La vista de la derecha, B muestra los pisos de granito y puertas en las duchas.

El área de acondicionamiento de los equipos con paredes de baldosas y ubicado en el pasillo de circulación, figura 11, fue modificado, se eliminaron las baldosas y se incorporó un tanque germicida y con acabado de pintura epóxica, tal como se muestra en B y C de la derecha.



Figura 6. Área de Producción. A: antes de la remodelación y B: después de la remodelación, *racks* ventilados y campana de flujo laminar CS5

Fuente: elaboración propia

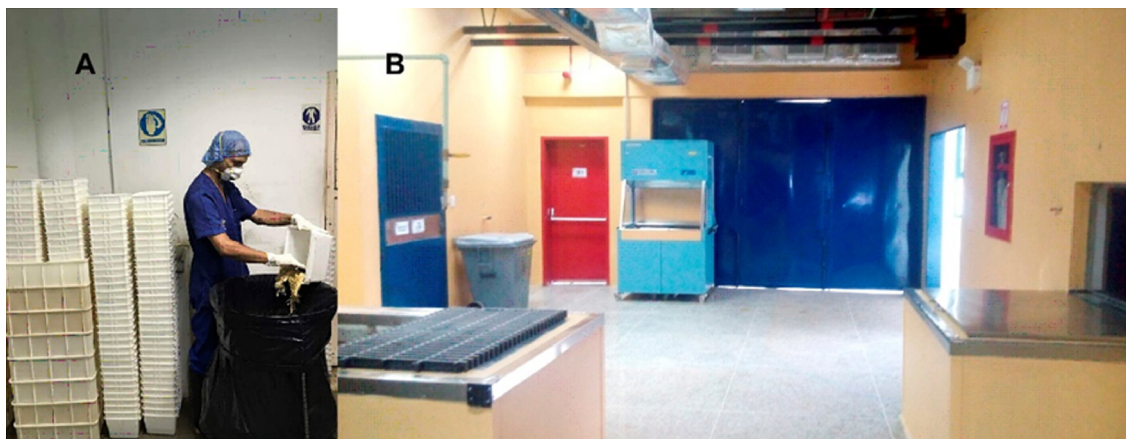


Figura 7. Limpieza de jaulas. A: Antes de la remodelación y B: después con incorporación de Cabina Flujo Laminar CS5 para limpieza de jaulas

Fuente: elaboración propia



Figura 8. Máquina lavadora de jaulas

Fuente: elaboración propia



Figura 9. Área de acondicionamiento de material autoclave doble puerta, Sistemas de Acceso Seguro (SAS).

Fuente: elaboración propia

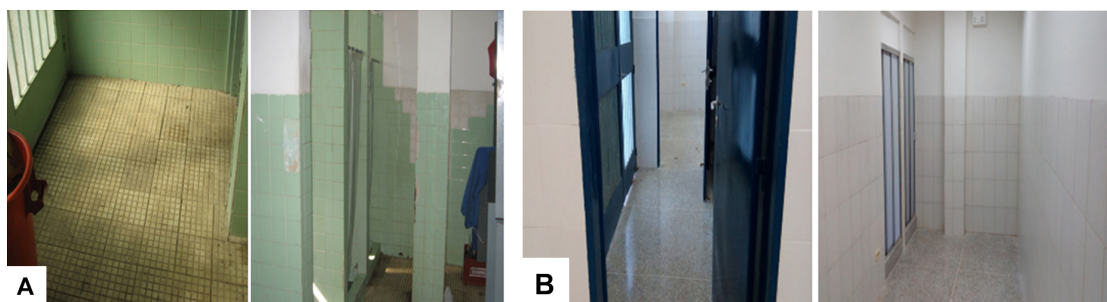


Figura 10. Área de ingreso - salas de baños. A: Antes de la remodelación, piso de baldosa y cortinas y B: después de la remodelación, piso de granito y puertas de baños

Fuente: elaboración propia



Figura 11. Área de acondicionamiento de equipos. A: Antes de la remodelación, ubicado en pasillo de circulación y paredes cubiertas con baldosa. Área de acondicionamiento de equipos. B-C: después de la remodelación, incorporación de tanque germicida y eliminación de baldosas, acabado de pintura epóxica

Fuente: elaboración propia

Concluida la remodelación e intervención integral del bioterio, se constata que se alcanzaron los niveles de bioseguridad y el establecimiento de unas barreras sanitarias simples que posicionan el bioterio con la mejor condición a este respecto en el país [12].

Los elementos de infraestructura y barreras sanitarias que fueron modificadas o creadas permiten el flujo unidireccional para el ingreso en las zonas limpias de la planta baja, y la separación efectiva de estos espacios con el área de lavado y la planta alta, garantizándose la seguridad en el núcleo de fundación, de acuerdo a las normas internacionales [13], [14], [15] y [16].

Adicionalmente, el bioterio cuenta ahora con equipos de contención más eficientes para los núcleos de fundación y mejoras en el sistema de climatización para la mejor difusión del aire limpio en las salas de ratones de las zonas protegidas.

El equipamiento de punta y las modernas instalaciones, así como la notable inversión de recursos, significan el resultado exitoso del sistema de gestión de calidad del Instituto. Con ello, se posibilita el cumplimiento de los objetivos de prevenir riesgos, detectar desviaciones, corregir fallas, mejorar la eficiencia y reducir los costos [17].

Conclusiones

La Institución dispone ahora de un bioterio de concepción avanzada, pionero en el país y de acuerdo con su misión y gravitación en la salud pública, para la producción de animales estandarizados y bajo monitoreo microbiológico, en virtud de su nueva infraestructura y equipamiento de última generación.

Por la intervención integral, el bioterio presenta las condiciones apropiadas para lograr la certificación con la clasificación microbiológica de Convencional Controlado con Barreras Sanitarias, propuesta al inicio como una meta a lograrse.

Con ese resultado se dan las condiciones iniciales para proceder a la gestión de la certificación bajo la Norma ISO 9001:2015, en los términos de instalaciones, personal entrenado, equipos adecuados, disponibilidad de procedimientos operativos estándares (POE), suficientes para implementar un Programa de Buenas Prácticas de Producción (BPP), que además garantice la trazabilidad documentada de las actividades de validación y se mantenga la calidad del proceso y producto.

Con esta intervención integral, la institución ha logrado una valiosa experiencia que se puede extender a otras instituciones similares y aún a las de docencia e investigación, brindándoles asesoría y acompañamiento en pro del desarrollo del bioterismo nacional.

Referencias

- [1] Betancourt M, De la Rosa E, Balbi B G, Prada A, Santiago J, Fajardo T, Hernández M, *et al.* Evolución histórica y logros de la gerencia sectorial de producción del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel.* 2008;39(1), 46-62.
- [2] Sifontes DF. Creación de una Unidad para la Producción de Ratones y Ratas S.P.F., utilizados en el control de vacunas, medicamentos, diagnóstico e investigación en el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. [Tesis de especialización]. [Caracas]: Universidad Católica Andrés Bello; 2009.
- [3] Wikipedia. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN) [Internet]. [Actualizado 2019 octubre 22; citado 2018 mayo]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Comisi3n_Venezolana_de_Normas_Industriales
- [4] Mayora Infante J. Consideraciones Básicas en la planificación, diseño y construcción de un Bioterio. En: *Tecnología de Animales de Laboratorio. Módulo I. Producción de Animales de Laboratorio.* Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas: Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"; 1997.
- [5] Sais Moreno L, García de Osma JL, Compaire Fernández C. *Animales de laboratorio.* Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, Instituto Nacional de Investigación Agraria; 1983. Características generales referentes a la construcción. p. 57-59.
- [6] Ministerio de Relaciones Exteriores, República Bolivariana de Venezuela. Gaceta oficial n.º 38.009 del 26 agosto de 2004. Resolución n.º 407, por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Productos Farmacéuticos (BPM) de la Organización Mundial de la Salud (OMS); 2004.
- [7] Fondo para la Normalización y Certificación de la Calidad. Código Eléctrico Nacional FONDONORMA 200:2004 (7a Revisión). Caracas: Convenio de Elaboración de Normas, FONDONORMA, Comité de Electricidad de Venezuela (CODELECTRA); 2004.
- [8] Fondo para la Normalización y Certificación de la Calidad. Norma venezolana extinción de incendios en edificaciones. Sistema fijo de extinción con agua con medio de impulsión propio. COVENIN 1331:2001 (3ra Revisión); Caracas: FONDONORMA; 2001.
- [9] Fondo para la Normalización y Certificación de la Calidad. Norma venezolana extintores manuales portátiles de polvo químico seco. Presurización directa e indirecta. COVENIN 2605:1989; Caracas: FONDONORMA; 1989.
- [10] Fondo para la Normalización y Certificación de la Calidad. Norma Venezolana Estación Manuales de Alarmas COVENIN 758:1989 (1ra Revisión); Caracas: FONDONORMA; 1989.
- [11] Fondo para la Normalización y Certificación de la Calidad. Norma venezolana guía sobre sistema de detección, alarma y extinción de incendios instructiva COVENIN 823:1988; Caracas: FONDONORMA; 1989.
- [12] National Research Council of the National Academies. *Guide for the care and use of laboratory animals.* 8.ª ed. [Internet]; Washington: Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council; 2010. Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/12910.html>
- [13] Olfert ED, Cross BM, McWilliam AA, editores. *Manual sobre el cuidado y uso de los animales de experimentación.* 2.ª ed. Vol.1. Ottawa: Consejo Canadiense de Protección de los Animales; 1998. *Instalaciones para los animales de laboratorio.* p. 25-33.
- [14] Institute of Laboratory Animal Resources. Commission on Life Sciences. National Research Council. *Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.* Washington: Institute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences National Research Council; 2002. *Planta Física.* p. 24-59 y 84-95.

- [15] Quesada-Domínguez A. Introducción al manejo de animales de laboratorio: roedores y pequeñas especies. Yucatán, México: Ediciones de la Universidad Autónoma de Yucatán; 1997. Instalación de uso animal. p. 11-39.
- [16] AVECAL. Manual para la producción y uso ético de los animales de laboratorio. Valencia: MPPyT; 2008. Organización y funcionamiento de los bioterios. p 15-38.
- [17] International Organization for Standardization. Norma ISO 9001:2015. [Internet]. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos. [Citado mayo 2018]. Disponible en <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:es>.