

ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS PRINCIPIOS DE BIOSEGURIDAD Y DE SEGURIDAD EN LA INDUSTRIA

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PRINCIPLES OF BIOSAFETY AND SAFETY AT THE INDUSTRY

Antonio Torres Valle ¹
Ana Teresa Carbonell Siam ²

RESUMEN

Introducción: Los principios esenciales de la bioseguridad son base de referencia de buenas prácticas en actividades con peligro biológico. Sin embargo, los actualmente disponibles, muestran algunos aspectos deficientemente formulados en su contenido. El tema resulta de gran actualidad para la industria farmacéutica y biotecnológica, dada la necesaria evaluación de su bioseguridad, partiendo de los riesgos ocupacionales y ambientales asociados al uso y/o producción de componentes con peligro biológico asociado. **Objetivo:** Obtener de una matriz más completa de los principios esenciales de la bioseguridad, que elimine las deficiencias planteadas a los actualmente disponibles. **Material y método:** El método fundamental de investigación es el análisis crítico comparativo con enfoque dialéctico entre los principios esenciales de la bioseguridad y los principios básicos de seguridad de la industria. **Resultado:** Se obtuvo una matriz de principios básicos de la bioseguridad como punto de partida para diversos análisis de instalaciones y prácticas con peligro biológico asociado. **Conclusión:** La matriz de principios básicos de bioseguridad permite una conexión entre los principios contenidos en la misma y las características tecnológicas y organizativas de la instalación. Sobre la base de la matriz de referencia se ha organizado un sistema informático que, adecuado a objetivos específicos, se convierte en una eficiente lista automatizada de chequeo de la bioseguridad a través del análisis de sus principios.

Palabras clave: bioseguridad, seguridad, principios, matriz, lista de chequeo

ABSTRACT

Introduction: The essential biosafety principles are basis of good practices in activities with biological hazard. However, the essential principles of biosafety, currently available, show some aspects poorly formulated in content. The topic is of great interest to the pharmaceutical and biotechnological industry, given the necessary evaluation of biosafety, based on the occupational and environmental risks associated with the use and/or production of components with associated biohazard. **Objective:** To get a more complete array of essential principles of biosafety, which eliminates the deficiencies, referred to currently available. **Method:** The fundamental method is the critical and comparative analysis with dialectical focus between the essential biosafety principles and the basic principles of safety used in facilities. **Results:** A matrix of basic biosafety principles was obtained as the start point of analysis to several practices and facilities with biological risk. **Conclusion:** The matrix of basic biosafety principles allows the connection between its principles and the technological and organiza-

tional characteristics of the facility. Based on the reference matrix, has been prepare software. Adapting this software to specific objectives, it becomes an efficient computerized check list of biosafety, based on the analysis of its principles.

Keywords: biosafety, safety, principles, matrix, check list

INTRODUCCIÓN

El tema de la bioseguridad y su análisis resulta de gran actualidad para la industria farmacéutica y biotecnológica. En los procesos de producción de medicamentos se emplean sustancias químicas y biológicas con posibles efectos adversos para la salud de los trabajadores, por lo que las mismas pueden provocar accidentes o enfermedades profesionales ¹⁻⁴. Sobre este tema, la Organización Internacional del Trabajo, considera que los agentes biológicos están en el segundo lugar, tras los químicos, como factores de riesgo profesional ⁴. Adicionalmente, se conocen de efectos medioambientales producidos por los desechos provocados por fugas, ya sean durante explotación normal, o debidas a accidentes, así como por el manejo inadecuado de sustancias peligrosas ⁵⁻⁷.

En algunos casos, la producción de vacunas en la industria biotecnológica obliga a trabajar con organismos vivos, manejándose altos volúmenes de preparados al escalar los procesos de fermentación. De hecho, en la cadena desde la investigación hasta la producción y comercialización de medicamentos pueden ocurrir incidentes o accidentes con posible contaminación ocupacional o liberación de estos organismos ^{2,4,8}. Como tema importante, también incidente en la bioseguridad, está el riesgo a largo plazo de las vacunas, ya sean humanas o veterinarias, obtenidas a partir de la transgénesis. En este sentido, algunos autores, como Barrera ⁹ y Molina ¹⁰, han recopilado opiniones de expertos que consideran que tales prácticas han sido realizadas sin la suficiente investigación sobre los posibles efectos adversos retardados.

¹ Profesor Titular. Departamento de Ingeniería Nuclear, Instituto Superior y Ciencias Aplicadas, Ministerio de Educación Superior, La Habana, Cuba

² Máster en Ciencias. Especialista B en Gestión de Recursos Humanos, Grupo Empresarial Farmacéutico. Ministerio de la Industria Básica, La Habana, Cuba

Correspondencia:

Dr. Antonio Torres Valle
Avenida Salvador Allende y Luaces, Quinta de los Molinos, Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba
E-mail: atorres@instec.cu

La liberación de antibióticos a las fuentes acuíferas es otro aspecto relacionado con la bioseguridad de la industria farmacéutica y entidades de salud. Esta situación ha generado resistencia a los antibióticos en muchos microorganismos que, posteriormente, afectan la salud del hombre que los ingiere a través de alimentos o agua contaminados^{7,8,11}.

A manera de resumen, podrían tomarse las opiniones de expertos reunidas por la Agencia Europea de Seguridad y Salud en el Trabajo¹¹, los que plantean como previsiones principales para el futuro inmediato, las siguientes preocupaciones:

- Riesgos profesionales relacionados con epidemias mundiales.
- Aparición de microorganismos resistentes a los medicamentos.
- Peligro que entraña la evaluación deficiente de riesgos biológicos.
- Calidad inadecuada del aire en interiores causada por mohos o por el mantenimiento deficiente de los sistemas de abastecimiento de agua y acondicionamiento de aire.
- Agentes biológicos en el sector del tratamiento de residuos.
- Exposición combinada a agentes biológicos y productos químicos.
- Exposición profesional a las endotoxinas.

El complejo escenario de peligros descrito, ya sea debido a fallas organizativas y/o técnicas, no cubre todas las situaciones posibles; sin embargo, es justificación suficiente para investigar sobre herramientas integrales de evaluación de la bioseguridad que indaguen en las causas de los numerosos y diversos riesgos asociados a la explotación de este tipo de industria.

El uso de listas de chequeo como recurso para medir la bioseguridad es habitual en la bibliografía consultada¹²⁻¹⁵. Un ejemplo palpable del empleo sistemático de las listas de chequeo es el método Biogaval¹², el cual utiliza una expresión matemática para medir el riesgo biológico. Algunas variables de dicha expresión pueden ser mejoradas en base a características de las instalaciones y cumplimientos de buenas prácticas. Tales aspectos, contenidos en una lista de chequeo propia del método, permiten establecer una comparación, tras la implementación de mejoras, basado en la verificación de los ítems contenidos en la lista. De esta forma, puede medirse palpablemente el incremento de la bioseguridad, al menos en lo que respecta a la seguridad ocupacional.

Muchas entidades utilizan listas de chequeo para medir la bioseguridad en las instalaciones auditadas¹³⁻¹⁵. De hecho, cuando se realizan inspecciones de seguridad biológica en Cuba¹⁶, las propias normas de bioseguridad¹⁷⁻¹⁹ se convierten en listas para el control de las instalaciones y prácticas con peligro biológico. Estas inspec-

ciones van dirigidas tanto al área de riesgo ocupacional como ambiental.

Un aspecto trascendental de las listas de chequeos, ya sea en su expresión más pura como listas 13-15, o expresadas a través de normas¹⁷⁻²¹, es que deben cubrir principios de seguridad a través de los cuales es posible analizar la bioseguridad del objeto evaluado¹⁴. Ello quiere decir que la carencia de cobertura de todos los principios de bioseguridad en la normativa constituye una limitante de este tipo de metodología.

Otras metodologías, también reportadas como herramientas para medir la bioseguridad en instalaciones con peligros biológicos, son los *Análisis de modos y efectos de fallos* (FMEA)²² y las matrices de riesgo²³. Estas metodologías de evaluación son más especializadas. El FMEA realiza el análisis de riesgo como un estudio exhaustivo de los equipos – modos de fallo de una instalación o sistema²², mientras que la matriz de riesgo constituye un recurso de evaluación semicuantitativa, que parte del establecimiento de correlaciones cualitativo-cuantitativas para asignar frecuencias y severidades a los eventos analizados²³. La integralidad de los resultados de estas metodologías respecto a la medición de la bioseguridad, se encuentra limitada por el alcance propio de las mismas.

Con una especialización aún mayor, los *Análisis probabilistas de seguridad* (APS) son una expresión cuantitativa más completa de los estudios de riesgo. Estos análisis han sido aplicados a instalaciones complejas, requiriendo de expertos para su consecución, de tiempos elevados para el estudio, de disponibilidad de bases de datos cuantitativas de confiabilidad de componentes y errores humanos, así como de herramientas de cálculo muy sofisticadas. Sus resultados muestran en forma de frecuencias anuales, o de distribuciones de aportes, las contribuciones más importantes a la ocurrencia de accidentes²². Aunque de sus resultados pueden inferirse debilidades para la organización y la tecnología de la instalación, tales conclusiones no son directas ni están explícitamente relacionadas con principios de seguridad, además de que requieren de un análisis de elevada especialización. La carencia de datos de confiabilidad y de expertos en el área de análisis de riesgo biológico utilizando los APS, entre otras dificultades, hace impracticable su uso para la medición sistemática de la bioseguridad.

Aunque muchas de las bibliografías consultadas^{13,15,20,25,26} plantean conceptos sobre seguridad biológica o bioseguridad, resulta más importante establecer principios para su consecución, práctica que se deduce del análisis de los principios básicos de seguridad para la industria²⁸.

Según el criterio de varios autores^{15,20,25,26}, se puede asegurar que existe consenso para definir que los principios esenciales de la bioseguridad son:

- Universalidad
- Uso de barreras
- Manejo de residuos

Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³, como Agüero et al¹⁴ y la Organización Panamericana de la Salud (OPS)¹⁵, coinciden al agregar temas como los de evaluación y gestión de riesgos, con lo que cubren aspectos fundamentales referentes a la estrategia a seguir sobre las mejores prácticas para administrar los riesgos.

Los principios de la bioseguridad expresados como principios esenciales de la bioseguridad son insuficientes, en su formulación actual, para cubrir todos los frentes de la bioseguridad. Esta aseveración se obtiene tras su comparación crítica con los principios básicos de seguridad (PBS) para la industria^{28,29}.

Estos últimos tienen un enfoque integrador, dado que establecen requisitos para las instalaciones y sus prácticas, desde el punto de vista tecnológico y organizativo, con un enfoque sistémico e interdependiente, desde lo general a lo particular y desde las más tempranas etapas del diseño, pasando por la explotación y la gestión de accidentes, e incluyendo el cierre definitivo de las instalaciones.

Los intentos más difundidos de sistematización de los PBS se encuentran en el documento Insag-3²⁸, emitido por el grupo asesor para temas de seguridad nuclear (*INSAG – en inglés*) del Organismo Internacional de Energía Atómica, a raíz de las experiencias del análisis de los accidentes de la Isla de las Tres Millas y de Chernobil. Posteriormente, como reconocimiento de la importancia de los factores humanos en la seguridad, el mismo grupo de trabajo emite el documento Insag-4²⁹, donde desarrolla ampliamente la temática de *Cultura de la seguridad*. En el documento Insag-3²⁸ se presentan los objetivos de seguridad y los PBS de mayor jerarquía enlazados en forma de matriz.

Los principios básicos de seguridad, creados inicialmente para la industria nuclear, han sido adaptados para su generalización a tecnologías con riesgo asociado a su explotación, lográndose una guía que ha sido aplicada con éxito en prácticas relacionadas con la química, la petroquímica, la minería, la industria farmacéutica, la biotecnología y otras ramas del desarrollo humano^{30,31}.

Partiendo del conocimiento sobre matrices de principios básicos de la seguridad aplicadas a la industria^{28,29}, el artículo sugiere un enfoque práctico para mostrar y sistematizar los principios de la bioseguridad. Sin embargo, en el propio ensayo se detectan algunas insuficiencias de dichos principios para lograr un enfoque global de la bioseguridad. De esta forma, el documento realiza un análisis crítico de los principios de la bioseguridad.

Constituye objeto de investigación los *Principios básicos de la bioseguridad* (PBB), siendo el problema científico las insuficiencias de los PBB, tal y como están actualmente formulados, para cubrir todos los fundamentos de la seguridad que deben abarcarse. Como hipótesis se plantea

que el análisis crítico de los PBB conocidos, sobre la base de su comparación con los principios básicos aplicados a la industria, ayudará a su completamiento para que sean compilados todos los aspectos que la bioseguridad debe abarcar.

El objetivo de esta investigación fue entonces obtener un aparato más completo de PBB para salvar las insuficiencias detectadas en el análisis crítico realizado.

MATERIAL Y MÉTODO

Como materiales de este trabajo resultaron fundamentales los sistemas de principios esenciales de la bioseguridad^{13,15,20,25,26} y los principios básicos de la seguridad de la industria²⁶⁻²⁹. El método fundamental de trabajo es el análisis comparativo de estos conocimientos con enfoque dialéctico.

Por otra parte, han sido utilizadas para sistematizar los principios de bioseguridad, las matrices de dependencias^{31,34,35}. Estas constituyen herramientas recurrentes en los Análisis probabilistas de seguridad^{24,30,32}, pues ayudan a estudiar las interfaces entre sistemas tecnológicos, que son los posibles principales contribuyentes al daño de las instalaciones.

RESULTADOS

El resultado fundamental del trabajo es una matriz de *Principios básicos relacionados con la bioseguridad* (PBB). En la misma se ha condensado la experiencia de los PBS aplicados a la industria y las mejoras resultantes del análisis crítico realizado, resultando la matriz de PBB presentada en la figura.

DISCUSIÓN

Análisis crítico respecto a las metodologías de evaluación de la bioseguridad

No existen listas de chequeo, ya sean las redactadas como tal¹²⁻¹⁵ o las derivadas de la consulta detallada de la normativa de bioseguridad estudiada¹⁶⁻²¹, que logren el alcance de los principios básicos de la seguridad aplicados a la industria^{28,29}. Ello se atribuye a que los PBS se caracterizan por una estructuración, que va de lo general a lo particular, la integralidad por la cobertura de áreas técnicas y organizativas, la interrelación entre los principios y la asignación de requerimientos por etapas de avance de los proyectos (diseño, emplazamiento, fabricación y construcción, puesta en servicio, explotación, gestión de accidente, preparación de emergencia y cierre definitivo). Finalmente, debe señalarse que no existe en ninguno de los casos referenciados una relación explícita entre las listas de chequeo y los principios de la bioseguridad.

bioseguridad y su comparación con los principios de seguridad aplicados a la industria²⁸⁻³¹, permite deducir las siguientes observaciones generales:

- La variedad de criterios mostrados en la bibliografía^{13-15,20,25,26}, respecto a requisitos de las instalaciones con peligro biológico, hace complejo el establecimiento de un grupo uniforme de criterios descriptores de la bioseguridad, más allá de los considerados como principios esenciales.
- Los principios esenciales de la bioseguridad no quedan siempre claros y/o explícitos, por lo que el establecimiento de una matriz por niveles, desde lo general a lo particular, es una tarea muy compleja.
- No existe una clasificación adecuada de los principios: por ejemplo, la defensa en profundidad²⁸ está formulada en varios de los temas estudiados con una única precisión en la frase “uso de barreras”^{13-15,20,25,26}, la que resulta incompleta pues no enfatiza en el desarrollo de niveles ni en la protección de las barreras²⁸, las prácticas de eficacia comprobada²⁸ se mezclan en varios de los aspectos de bioseguridad estudiados, por ejemplo códigos de práctica, procedimiento de tratamiento de derrames y manejo de productos peligrosos^{13-15,20,25,26}.
- Algunos aspectos entre los previstos en los principios de seguridad de la industria no se consideran, o se estudian de manera parcial, por ejemplo: metas de fiabilidad, fallos dependientes, límites y condiciones operativas, instalaciones de emergencia, evaluación de la seguridad, separación de funciones de emergencia y explotación norma y cualificación de equipos^{28,29}.
- Las cuestiones de protección física y universalidad están más explícitas entre los principios esenciales de la bioseguridad^{13,15}.
- Algunos temas particulares para las instalaciones con peligro biológico como la importancia de la ventilación y los equipos especiales de bioseguridad^{13,15}, deben especificarse entre los principios de la bioseguridad.

Precisiones sobre la matriz de Principios básicos de la bioseguridad propuesta

El análisis de la figura muestra que los *Principios básicos de bioseguridad* están enlazados, sucesivamente, desde la base de la matriz hacia arriba, o sea, de lo particular a lo general. El código de colores ayuda en este seguimiento. Como se observa en la primera fila de la matriz (véase la figura), los PBB están representados por cuatro grupos de principios generales, los *principios fundamentales de gestión*, los *principios de defensa en profundidad*, los *principios técnicos generales* y los *principios específicos*.

Cada uno de ellos resulta desglosado en las siguientes filas de la matriz con el nivel de detalle requerido,

según la disponibilidad de información de referencia. En la matriz se aprecia, además, el enlace entre los diferentes niveles, lo que constituye el fundamento del análisis de dependencias en que se basan los estudios ulteriores. La interpretación de la matriz comprende dependencias al mismo nivel (fila) y dependencias entre niveles diferentes (filas diferentes). El primer tipo de dependencia (a un mismo nivel) implica que el comprometimiento de un principio de la primera columna de la izquierda está asociado al deterioro de cualquiera de los principios ubicados en las siguientes columnas a la derecha. El segundo tipo de dependencia está representado por las interrelaciones entre principios ubicados a diferentes niveles, las cuales se arrastran desde los niveles inferiores de la matriz hacia los superiores.

Debe aclararse que la matriz presentada no constituye una receta “mágica” y totalmente abarcadora. Ha sido elaborada para instalaciones con los más estrictos requisitos de bioseguridad (por ejemplo, laboratorios o instalaciones industriales de alto nivel de bioseguridad), lo que significa que debe ser adaptada para aquellas instalaciones en las que los requerimientos no alcancen tal nivel de rigor, como infraestructuras hospitalarias u otros servicios de salud, en los que puede ocurrir que algunos de los principios incluidos en la matriz no son aplicables. Paradójicamente, estos principios son también aplicables a tareas que se ejecutan más allá de las fronteras de las instalaciones, por ejemplo, liberación de organismos genéticamente modificados, ya que, en este caso, una de las barreras de la defensa en profundidad es la evaluación previa de los riesgos, la que debe realizarse antes de la liberación.

Con el objeto de cubrir la formulación de algunos principios básicos de seguridad (nuevos o modificados), contenidos en la matriz para el área de bioseguridad, se ha hecho una adaptación o aclaración de los mismos, quedando descritos de la forma siguiente:

Universalidad: Las medidas de bioseguridad deben involucrar a todos los departamentos de una instalación con peligros biológicos. Todo el personal, pacientes y/o visitantes deben cumplir de rutina con las normas establecidas para prevenir accidentes y evitar exposición a enfermedades.

Dada la importancia de este tema, se ha decidido colocarlo en el *principio de cultura de seguridad*, donde se detallan los órganos que deben cumplir con este requisito, aunque no se considera que el personal externo a la instalación alcance a adquirir una cultura de la seguridad sino, más bien, una percepción adecuada del riesgo.

Equipos de bioseguridad: Deben quedar definidos e incorporados al diseño, los equipos y medios de bioseguridad que constituyen la primera barrera entre el personal expuesto y los peligros biológicos asociados a las

prácticas de investigación, productivas y de servicios de la instalación.

En la etapa de diseño se especifican las características de los sistemas de seguridad y de explotación normal que distinguen a la instalación, es por ello que se ha decidido incorporar a los equipos de seguridad biológica en este aspecto.

Finalmente, dada la importancia de la ventilación como barrera en la defensa en profundidad para los procesos con peligro biológico, la misma ha sido adicionada a los principios de eliminación del calor en operación normal y en emergencia, por lo que dichos principios quedan modificados como sigue:

Ventilación y eliminación normal del calor: Los sistemas de transferencia de calor se diseñan de forma que la eliminación del calor sea sumamente fiable en condiciones de funcionamiento normal. Asimismo, brindarían medios para eliminar el calor durante el proceso de producción en el caso de incidentes operacionales previstos y de la mayoría de los tipos de accidentes que podrían ocurrir. De manera similar, los sistemas de ventilación deberán corresponder con idénticos indicadores de fiabilidad al régimen de funcionamiento normal y durante los incidentes y accidentes descritos.

Ventilación y eliminación de emergencia del calor: Se prevén medios alternativos para restablecer y mantener la refrigeración de los componentes y sistemas que así lo requieran para evitar daños a la instalación, en condiciones de accidente, aún cuando la eliminación normal del calor falle por causas propias o relativas a los sistemas de apoyo. De manera similar, se prevén sistemas alternativos para mantener la ventilación y evitar fugas de sustancias peligrosas debidas a sus fallos.

El principio de “Prácticas de eficacia comprobada” ha sido modificado extrayéndole el texto “de ingeniería” (de la frase “prácticas de ingeniería de eficacia comprobada”²⁶) para que dicho requerimiento sea extrapolable a otras prácticas generales en el área de bioseguridad. Ha quedado formulado como sigue:

Prácticas de eficacia comprobada: La tecnología compleja moderna se basa en prácticas de eficacia comprobada por los ensayos y la experiencia, que se recogen en códigos y normas aprobados y en otras formulaciones debidamente documentadas.

De manera similar, el principio “Sistemas de parada de emergencia” ha sido reformulado extrayéndole el texto “de parada” para incluir otros sistemas de emergencia importantes para la bioseguridad. De esta forma, el principio queda planteado de la siguiente forma:

Sistemas de emergencia: Se prevé en el diseño, con fines de seguridad, medios para enfrentar el inicio de una condición peligrosa en la instalación.

Los restantes principios de seguridad pueden ser consultados y utilizados prácticamente sin modificación, partiendo de los documentos de referencia de los PBS para la industria^{28,29}. Un sumario explicativo de los principios básicos de bioseguridad también puede apreciarse en Núñez y Torres³³.

La matriz de principios de la bioseguridad presentada en la figura ha sido utilizada en análisis críticos de instalaciones y prácticas con peligro biológico, a través de ejercicios docentes³² de aprendizaje activo, salvando los problemas relacionados con el alto nivel teórico con que habitualmente se enseñan los principios de la bioseguridad. Ello se logra a través del software Secure A-Z Ver 2.0²⁴, el cual ha sido preparado para el seguimiento de matrices interdependientes en las que se enlazan con los principios de bioseguridad, las características tecnológicas y organizativas de la entidad, o práctica objeto de estudio. Esta capacidad convierte a la referida herramienta en una lista automatizada de chequeo de la bioseguridad.

Una aplicación práctica a nivel social de la herramienta ha sido su uso en la medición de la bioseguridad de instalaciones de salud, tras su acople con las normativas de bioseguridad vigentes en Cuba³³ y su aplicación, durante las inspecciones periódicas de bioseguridad, reglamentadas por el sistema nacional de inspección de seguridad biológica¹⁶. De la misma forma, la matriz se ha conectado a listas de chequeo, habitualmente utilizadas para la inspección de otras instalaciones de salud. Ambas prácticas han logrado estudiar el nivel de cumplimiento de las normas y listas de chequeo, consiguiendo además, una elevación del nivel científico de estas herramientas de control.

Finalmente, se concluye que el análisis crítico realizado a partir de la comparación entre los principios esenciales de la bioseguridad, dispersos en la bibliografía consultada^{13,15,20,25,26}, y los principios básicos de seguridad (PBS) para la industria²⁸⁻³¹, permite obtener una matriz de principios básicos para la bioseguridad (PBB). La misma ha resuelto las críticas planteadas a los modelos de matrices inicialmente postulados en el artículo, incorporando además, los aspectos particulares de la bioseguridad, que no están incluidos entre los principios generales contenidos en la matriz básica de PBS para la industria.

De esta forma, en la matriz de PBB propuesta en la figura se observa una jerarquización de requisitos de lo general a lo particular; una definición clara del requisito esencial de la seguridad, representado por la defensa en profundidad; una separación de los términos organizativos y técnicos; un establecimiento de requisitos de ges-

tión y técnicos generales y una consideración de particularidades por etapas de ejecución de un proyecto.

El estudio comparativo hace posible un enriquecimiento mutuo de las matrices de principios básicos de seguridad. La matriz de PBS aporta a la de PBB una estructura jerárquica fundamental, así como varios principios novedosos, no incluidos en los principios esenciales de la bioseguridad, por ejemplo, límites y condiciones operativas permisibles, metas de fiabilidad y fallas dependientes, entre otros^{28,29}. Se considera trascendente para la matriz de PBB desarrollada, conservar principios de seguridad no incluidos entre los PBS de la industria, como universalidad y equipos de bioseguridad^{13,15}, así como resaltar la importancia de la ventilación.

Bibliografía

1. Recalde D, Laborda R, Torsa R. Manual de seguridad para laboratorios de biotecnología y de tipo biológico [Internet]. 2004. 124 p. p. 7-114 [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.sprl.upv.es/pdf/manualbiotecnologia.pdf>.
2. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 5ª ed. Washington: Oficina de Imprenta del Gobierno de los Estados Unidos; 2009 [Internet]. 438 p. [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bnbl5/BMBL.pdf>.
3. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo. Los fármacos en la industria farmacéutica (I): exposición y riesgos para la salud, Madrid, 2009, NTP 721. p. 2-6. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/701a750/ntp_721.pdf.
4. Niu S. Reconocimiento del origen laboral de las enfermedades causadas por agentes biológicos: perspectiva de la Organización Internacional del Trabajo, Occupational risks from biological agents: Facing up to the challenges, Brussels, 5 and 6 June 2007 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <https://osha.europa.eu/es/seminars/occupational-risks-from-biological-agents-facing-up-the-challenges-es/speech-venues/speeches/recognition-of-work-related-origin-of-diseases-caused-by-biological-agents-2013-an-ilo-perspective>.
5. US Environmental Protection Agency (EPA). Selected EPA-registered disinfectants. EPA's Registered Sterilizers, Tuberculocides, and Antimicrobial Products Against Certain Human Public Health Bacteria and Viruses. 2012 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.epa.gov/oppad001/chemregindex.htm>.
6. Martínez A, Cruz M, Veranes O, Carballo ME, Salgado I, Olivares S, Lima L, Rodríguez D. Resistencia a antibióticos y a metales pesados en bacterias aisladas del río Almedares, Revista CENIC. Ciencias Biológicas. 2010;41:10. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181220509038>.
7. Mantecón B. Bacterias resistentes a antibióticos en medios acuáticos, Fundación MAPFRE, 2009. 124(4):32-43. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.mapfre.com/fundacion/html/revistas/seguridad/n124/docs/Articulo3.pdf>.
8. Genoma España, salud humana, vacunas de nueva generación. Informe de vigilancia tecnológica, Spainfo SA, Madrid, 2004. 114 p. p. 13-5, 32. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.argenbio.org/adc/uploads/pdf/VACUNAS.pdf>.
9. Molina I. Vacunas transgénicas. 2008. 35 p. p. 29-31. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.uned.es/experto-biotecnologia-alimentos/TrabajosSelecc/IsabelMolina.pdf>.
10. Barrera H. Genetic engineering – Basics, new applications and responsibilities. En: Cap 8, Genetically engineered virus-vectored vaccines – Environmental risk assessment and management challenges. Publisher: InTech 2012, 256 p. p. 199-224 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/genetic-engineering-basics-new-applications-and-responsibilities/genetically-engineered-virus-vectored-vaccines-environmental-risk-assessment-and-management-challeng>.
11. Agencia Europea para la Seguridad y Salud en el Trabajo. Principales resultados de las previsiones de los expertos sobre riesgos biológicos emergentes relacionados con la salud y la seguridad en el trabajo, Occupational risks from biological agents: Facing up to the challenges, Brussels, 5 and 6 June 2007 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <https://osha.europa.eu/es/seminars/occupational-risks-from-biological-agents-facing-up-the-challenges-es/speech-venues/speeches/main-results-from-the-expert-forecast-on-emerging-biological-risks-related-to-occupational-safety-and-health-osh>.
12. Llorca JL, Biogaval - Manual práctico para la evaluación del riesgo biológico en actividades laborales diversas, INVASSAT. 2013. 52 p. p. 8-21. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.prevencioncec.es/UserFiles/File/Otros/biogaval2013.pdf>.
13. Organización Mundial de la Salud. Manual de seguridad en el laboratorio. Salud, Ediciones de OMS. Ginebra; 2005. 223 p. p. 7-8, 137-44. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/CDS_CSR_LYO_2004_11SP.pdf.

14. Agüero B, Menéndez J, García J. Manual de inspección de seguridad biológica. La Habana: Centro Nacional de Seguridad Biológica; 2004. p.101-7.
15. Organización Panamericana de la Salud. Curso de gestión de calidad y buenas prácticas de laboratorio. 447 p. En: Módulo 11 – Bioseguridad. Washington DC, 2005. p. 343-72. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/0/jer/novi_even_home/labs-CGC-Completo.pdf.
16. Citma, Centro de Seguridad Biológica. Resolución N° 103 /2008. Reglamento de la inspección estatal de la actividad reguladora ambiental. Cuba; 2008
17. Citma, Centro de Seguridad Biológica. Decreto Ley N° 190/1999 de la Seguridad Biológica. Cuba; 1999.
18. Citma, Centro de Seguridad Biológica. Resolución N° 103/2002. Reglamento para el establecimiento de los requisitos y procedimientos de seguridad biológica en las instalaciones en las que se hace uso de agentes biológicos y sus productos, organismos y fragmentos de estos con información genética. Cuba; 2002.
19. Citma, Centro de Seguridad Biológica. Resolución N° 112/2003. Reglamento para el establecimiento de los requisitos y procedimientos de seguridad biológica en las instalaciones en las que se hace uso de animales y plantas con riesgo biológico. Cuba. 2003.
20. Trujillo D. Normas de bioseguridad. Universidad Estatal de Guayaquil, Ecuador, 2010. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.slideshare.net/preinternado/normas-de-bioseguridad-4685372>
21. Ministerio de Salud Pública. Normas de bioseguridad. Uruguay, 1997. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/prevencion/bioseguridad/bioseguridad.htm>.
22. García J, Santana Z, Zumalacárregui L, Quintana M, Milá L, Ramos M, Beldarraín A. Aplicación del análisis de riesgo a la producción de proteínas recombinantes expresadas en *Escherichia coli*. Ediciones Finlay, *VacciMonitor* 2012;21(2):35-42 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.finlay.sld.cu/publicaciones/vaccimonitor/Vm2012/a15.pdf>.
23. World Health Organization. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Microbiological Risk Assessment Series. Risk characterization of microbiological hazards in food, 2009. 135 p. 17: 51-65 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/MRA17.pdf>.
24. Torres A, Perdomo M, Rivero JJ. Computerized matrix of safety basic principles: a useful alternative for their learning and application, *Revista Ingeniería Mecánica*. 2011;14(3):221-9 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1815-59442011000300006&script=sci_arttext.
25. Gambino D. Bioseguridad en hospitales. *Revista Cubana de Salud y Trabajo*. 2007;8(1):62-6 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/rst/vol8_1_07/rst10107.pdf.
26. Universidad de los Andes. Bioseguridad. PPS, 2003. 24 p. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://biosalud.saber.ula.ve/sida/documentos/tutoriales/bioseguridad_generalidades.pdf.
27. Oficina Nacional de Normalización. Seguridad biológica – Principios y vocabulario. Cuba. NC 573: 2007 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://www.mvd.sld.cu/doc/bioseguridad/NC_573_bioseguridad.pdf.
28. Organismo Internacional de Energía Atómica. Basic safety principles for nuclear power plants. 75-INSAG-3. Rev. 1. A Report by International Nuclear Safety Advisory Group. Vienna: IAEA. 1999. Safety Series. INSAG-12. 2002 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/P082_scr.pdf.
29. Organismo Internacional de Energía Atómica. Key practical issues in strengthening safety culture. A report by International Nuclear Safety Advisory Group. Vienna: IAEA. Safety Series. INSAG-15. 2002 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1137_scr.pdf.
30. Salomón J, Perdomo M, Torres A, Valhuerdi C, et al. Análisis de riesgo industrial. Colección Monografías. Caracas: Editorial de Altos Estudios Gerenciales, Instituto Superior de Investigación y Desarrollo; 2000. ISBN 980-00-1491-8. 67:32-61.
31. Torres A, Perdomo M, Salomón J, Rivero J. Grupo de Análisis de Riesgo y Confiabilidad de Cuba: 20 años de experiencia en los servicios de análisis de seguridad, confiabilidad y mantenimiento. 2009. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos-pdf2/analisis-riesgo-confiabilidad-seguridad-mantenimiento/analisis-riesgo-confiabilidad-seguridad-mantenimiento.shtml>.
32. Universidad Nacional de Rosario, Universidad Juan A. Maza. Maestría en Bioseguridad, Argentina. 1ª ed. 2010-2012, 2014 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://www.fveter.unr.edu.ar/upload/maestria_bioseguridad.pdf, http://www.aavld.org.ar/folleto_bioseguridad.pdf.
33. Nuñez Y. Diseño y aplicación de una matriz de principios básicos de bioseguridad con enfoque regulatorio [Síntesis de tesis de maestría]. Tutor: Dr. Antonio Torres Valle, Maestría en Bioseguridad, Holguín.

- Cuba. 2013. [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos-pdf5/matriz-principios-basicos-bioseguridad-enfoque-regulatorio/matriz-principios-basicos-bioseguridad-enfoque-regulatorio.shtml>.
34. Fullwood RR. Probabilistic safety assessment in the chemical and nuclear industries. 2nd ed. Oxford: Butterworth – Heinemann; 2000. 514 p. p. 97–122.
35. IAEA. Procedures for conducting PSA in non nuclear facilities. IAEA-TECDOC-1267. Vienna, Austria, 2002. 72 p. p. 23-25 [Internet] [citado 12 Ene 2014]. Disponible en: http://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/te_1267_prn.pdf.
-

Recibido: 1º de marzo de 2014

Aprobado: 25 de septiembre de 2015