

ARTÍCULO ORIGINAL

ORGANIZACIÓN DE LA PRODUCCIÓN

Mejora del proceso de ELISA para la producción de vacunas antihepatitis B*Improvement of the ELISA process for the production of hepatitis B vaccines*Tatiana González Estévez^{1,*} <https://orcid.org/0009-0005-6979-7067>Ileana Hernández Darias¹ <https://orcid.org/0009-0005-8327-9602>Iliana Delgado Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3565-6715>Caridad Anais Gasmuri González¹ <https://orcid.org/0000-0003-3460-3494>¹Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.*Autor para la correspondencia: tatiana.gonzalez@cigb.edu.cu**RESUMEN**

La mejora continua es un proceso clave en las empresas para incrementar rendimientos y eficacia. El presente trabajo fue realizado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, con el objetivo de mejorar la productividad del proceso de cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B por la técnica de ELISA aplicada a la fabricación de la vacuna. Se aplicó el método general para soluciones de problemas, tormenta de ideas, y un estudio descriptivo de cada actividad de la técnica representada en el balance de carga y capacidad. Se realizó un análisis de los indicadores operativos del proceso productivo del método de cuantificación y se diseñó un nuevo flujo de trabajo con la participación de especialistas en el tema. La implantación permitió reducir el consumo de electricidad a 215,95\$/KW/h, un aumento de la calidad del nivel del servicio al analizar 36 muestras/día y aplicable al contexto actual.

Palabras clave: servicio analítico; Elisa de hepatitis-B; proceso de mejora.

ABSTRACT

Continuous improvement is a key process for companies to increase performance and efficiency. This study was conducted at the Center for Genetic Engineering and Biotechnology to improve the productivity of the hepatitis B virus surface antigen quantification process using the ELISA technique applied to vaccine manufacturing. The general method for problem-solving, brainstorming, and a descriptive study of each activity of the technique represented in the load and capacity balance were applied. An analysis of the operational indicators of the quantification method's production process was performed, and a new workflow was designed with the participation of specialists in the field. The implementation resulted in a reduction in electricity consumption to \$215.95/KW/h, an increase in the quality of the service level by analyzing 36 samples/day, and is applicable to the current context.

Keywords: Analytical service; Hepatitis-B Elisa; improvement process.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que la hepatitis B es un grave problema de salud mundial. La carga de infección es mayor en las regiones del Pacífico Occidental y África, donde 97 y 65 millones de personas, respectivamente, padecen infección crónica. 61 millones de personas están infectadas en la región de Asia Sudoriental, 15 millones en la región del Mediterráneo Oriental, 11 millones en la región de Europa y 5 millones en la región de las Américas. La enfermedad es la segunda causa infecciosa de muerte en el mundo, con 1,3 millones de fallecimientos al año, el número de vidas que se pierden por infecciones de hepatitis vírica va en aumento y ya supone 3500 muertes diarias [1]. En 1987 el CIGB logró por primera vez la vacuna cubana antihepatitis B recombinante (HEBERBIOVAC-HB), empleó una cepa recombinante de la levadura *Pichia pastoris*. En octubre de 1992 la vacuna se incorporó al programa nacional de vacunación que incluye a todos los niños recién nacidos y menores de 1 año de edad, la misma ha mostrado muy altos niveles de seguridad y eficacia en la protección contra la infección por el virus de la

hepatitis B, logrando disminuir la incidencia de la enfermedad aguda. En el 2016, la tasa de incidencia de hepatitis B en el país fue 0,5 x 10⁵ habitantes. En un estudio realizado en el Instituto de Gastroenterología, entre 2013 a 2015, la hepatitis B representó el 8,5 % de las enfermedades hepáticas [2].

Actualmente en el entorno empresarial se está empleando el término resiliencia, el cual consiste en la capacidad de adaptarse frente a un impacto que influye en la eficiencia comercial o interfiere en la mecánica operativa/estratégica de una empresa a punto de continuar ofreciendo un excelente nivel de servicio y alcanzar mejores posiciones en el mercado [3, 4]. El progreso tecnológico va por delante de la capacidad de asimilación, tanto al nivel de conocimiento como a escala organizacional y cultural de la mayoría de las empresas; la sociedad sufre una profunda evolución en sus mentalidades, valores, normas y los estilos de vida se transforman [5].

Los factores determinantes para una organización consisten en mejorar los procesos clave de éxito. Aquellos que se considera que son imprescindibles para cumplir satisfactoriamente con la misión de la organización; como una forma de hacer frente a su situación actual e integración del mercado, las empresas de hoy deben garantizar una producción cada vez mayor y con alta calidad, para esto se requiere un alto grado de competitividad, lo que requiere la adopción de un proceso de mejora continua [6]. La implantación conlleva a la conformidad de los elementos de los entornos internos y externos, pues perfecciona el desempeño de los procesos y con ello aumento en sus indicadores [7]. Ello exige un determinado nivel de innovación y creatividad de los recursos humanos, aumento de la productividad organizacional, y en la satisfacción de las necesidades cada vez más crecientes de los clientes internos y su entrega al mercado a potenciales [8].

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) es una de las empresas de BioCubaFarma, cuenta con un ciclo cerrado, desde la investigación a la comercialización. Orienta su estrategia al desarrollo de productos con un alto valor agregado y novedad, abriéndose la posibilidad de penetrar nichos de mercados no cubiertos por la competencia. La generación de Ingredientes

Farmacéuticos Activos (IFA) para la fabricación de productos de alto valor agregado con un gran impacto en la salud de los cubanos, constituyen logros que muestran a la industria biotecnológica cubana con un alto nivel científico, tecnológico y económico. Dentro de los IFA que fabrica el CIGB, se destaca el Hepatitis B recombinante (IFA-HBsAg) utilizado en la vacuna cubana contra la Hepatitis B (HEBERBIOVAC HB) [9] y sus formulaciones más recientes como HEBERPENTA y NASVAC [10, 11, 12]. Por razones obvias de seguridad, los procesos de fabricación de IFAs y vacunas para uso humano son extremadamente regulados, siendo el Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) la entidad encargada de certificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) en todas las áreas involucradas en un proceso de fabricación [13].

En el CIGB el responsable por el control de la calidad de los procesos de fabricación de IFA es el Departamento de Control de Procesos (DCP), siendo su misión la mejora de la eficiencia y eficacia de sus servicios analíticos a la planta de producción. De las técnicas analíticas de cuantificación, la del tipo ELISA [14], es una de las más demandadas dentro de las diferentes operaciones de fabricación, por su alto nivel de reconocimiento específico. El ELISA es un ensayo de control de la calidad de la realización del producto que permite determinar los recobrados del proceso de fabricación y la toma de decisiones para la continuidad del mismo; en él se analizan todas las muestras del proceso desde la fermentación hasta la purificación cromatográfica.

Existe una demanda en el mercado nacional [15] e internacional [16] de vacunas para emplear en los programas de inmunización, fundamentalmente contra la hepatitis por la alta prevalencia existente, por lo que se hace difícil satisfacer de forma sistemática y creciente las necesidades y expectativas de los pacientes infectados (clientes). El centro tiene en su formulación la solución de respuesta de la demanda en tres vacunas formuladas con el ingrediente farmacéutico anti-hepatitis-B aprobados para su comercialización. Ante una alta demanda de análisis de muestras para el Departamento de Control de Procesos (DCP), se hace necesario mejorar el proceso de cuantificación del HBsAg por la técnica de ELISA

para que no constituya un cuello de botella en la salida de exportaciones de la empresa. Por lo anteriormente fundamentado, el trabajo tiene como objetivo general: Mejorar la productividad del proceso de cuantificación del HBsAg por la técnica de ELISA.

Métodos

Se aplicó el método general de soluciones de problemas, herramientas de trabajo en grupo como la tormenta de ideas con los analistas especialistas en la técnica de ELISA con más de 10 años de experticia. En la figura 1 se representa la propuesta de pasos de una forma sencilla que resume las etapas a seguir del proceso de investigación:

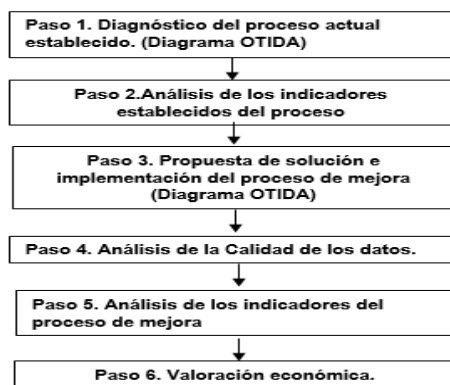


Fig. 1 - Pasos del proceso de investigación.

Fuente: Elaboración propia

Paso 1. Diagnóstico del proceso actual de cuantificación de HBsAg mediante la Técnica de ELISA.

Se reciben las muestras procedentes de cada etapa del proceso de producción de la vacuna del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, se prepara la cámara húmeda y se recubren las placas de 96 pocillos de poliestireno MaxiSorp (Nunc) con 100 μ L del anticuerpo monoclonal CB.Hep-1 a una concentración de 10 μ g/mL en tampón de recubrimiento carbonato-bicarbonato de sodio 0.05 M, pH 9.6 (100 μ L/pocillo) y se incuban durante 20 min a 50 °C. La curva de calibración se preparó con diluciones seriadas del estándar en el tampón del ensayo (PBS 1X, BSA 0.2%, Tween 20 diluido 1/4 0.05%), al igual que el control y las muestras en su dilución de trabajo, y se incubaron durante 1 h a

37 °C. Posteriormente se lavaron las placas y se añadieron 100 µL del mismo anticuerpo conjugado con peroxidasa, diluido 1/20 000, para que reaccionaran durante 1 h a 37 °C en cámara húmeda. La reacción se reveló con ortofenildiamina (OPD) como sustrato y 0.015% de H₂O en tampón de ácido cítrico a pH 5.5. Pasados 10 minutos se detuvo la reacción con 50 µL de 2 M de H₂SO₄, e inmediatamente se leyó a 492 nm en un lector de placas (Labsystem, Helsinki,Finlandia [17]. Entre los tiempos de incubación de los pasos de recubrimiento, muestras y conjugados existen actividades intermedias, dentro de ellas algunas repetitivas como los lavados y secados. El Balance de Procesos (Carga y Capacidad), permite analizar el método de trabajo actualmente establecido y sus posibles oportunidades de mejora continua; la herramienta es indispensable en los diseños de procesos de trabajo, pues garantiza el funcionamiento armónico de la producción o servicio junto a los recursos materiales y humanos que intervienen. En el abordaje de este tema se recurre a la conducción metodológica desarrollada por Marsán, 2011 [18]. Se realiza un diagrama OTIDA como técnica descriptiva e informativa que le permite al especialista entender el proceso y las actividades que se relacionan, y permite, además, la búsqueda de mejoras [19].

Los materiales y equipos que intervienen en el proceso son los siguientes:

Materiales:

- Puntas amarillas de 200 µL
- Viales plásticos de reacción
- Puntas azules de 1000 µL
- Cámara húmeda
- Pipetas semiautomáticas de 20, 100, 200, 1000 y 5000 µL
- Papel de filtro
- Guantes quirúrgicos
- Puntas blancas de 200 µL
- Pipetas multicanales semiautomáticas de 0 a 50 µL y de 50 a 300 µL
- Placas de 96 pocillos para inmunoensayos en fase sólida

Equipos:

- Incubadoras reguladas a 50°C
- Incubadoras reguladas a 23°C

- Balanza de precisión
- Lector de placas
- Balanza analítica
- pHmetro
- Agitador de viales
- Agitador magnético
- Refrigerador 2 a 8°C
- Freezer de -20 °C
- Lavador de placas

Paso 2. Análisis de los indicadores operativos del proceso de cuantificación de HBsAg mediante la Técnica de ELISA

El empleo de los indicadores tiene una gran importancia porque permite medir el comportamiento del proceso de una forma cuantitativa. Una adecuada evaluación de los mismos permite planificar e implementar nuevas acciones de mejoras, dentro de ellos están: la Duración del ciclo productivo, Productividad, Ciclos/día, Muestras/día, Consumo de electricidad, Ganancias.

Paso 3. Propuesta de soluciones e implementación del programa de mejora continua

En esta etapa se opta por buscar soluciones eficientes, implementarlas y observar el comportamiento de sus resultados. El equipo de mejora trabaja fundamentalmente en el análisis de las actividades que le agregan valor al proceso mediante tormentas de ideas y búsqueda bibliográfica relacionada con el tema.

Como el objetivo fundamental de la unidad de servicios de laboratorio II es analizar muestras con calidad y en tiempo, en correspondencia al ritmo de la salida de producto fabricado, las soluciones propuestas están encaminadas a reducir el tiempo del proceso, aumentar el nivel del servicio, eliminar y combinar actividades repetitivas del ELISA que, si aportan valor y no afectan la calidad del producto.

Solo se tuvo en cuenta en la aplicación de la tormenta de ideas a analistas especialistas en la técnica de cuantificación con más de diez años de experiencia laboral en el laboratorio y con un alto grado de experticia en el tema.

Paso 4. Análisis de la calidad de los datos

Se emplea un software especializado de procesamiento estadístico, se realizan once experimentos con el objetivo de comprobar la eficacia del nuevo flujo de proceso al eliminar y/o combinar actividades en el proceso. Los ensayos analíticos se realizan en paralelo, el flujo de proceso actual y el mejorado, durante el mismo día, a la misma hora, el mismo analista, las mismas soluciones y muestras del proceso de fabricación con el objetivo de evitar errores por factores externos.

Se seleccionan muestras de los pasos iniciales del proceso de fermentación (C+SH) y un control positivo establecido en la técnica (C+) el cual es una muestra final del proceso del paso de purificación, más conocido como ingrediente farmacéutico activo.

Se realizan una prueba de hipótesis para las medias de dos poblaciones, cuya finalidad es determinar si éstas son significativamente diferentes. Este procedimiento utiliza la hipótesis nula de que la diferencia entre las medias de las dos poblaciones es igual al valor hipotético ($H_0: m_1 - m_2 = m_0$), y la prueba comparándola con la hipótesis alternativa, la cual puede ser de cola izquierda ($m_1 - m_2 < m_0$), de cola derecha ($m_1 - m_2 > m_0$) o de dos colas ($m_1 - m_2 \neq m_0$). También se realiza la prueba de varianzas para realizar pruebas de hipótesis con el objetivo de detectar igualdad u homogeneidad de la varianza, se utilizó prueba de F.

Paso 5. Análisis de los Indicadores operativos del nuevo proceso de mejora

Permite establecer una comparación del método establecido y el de la nueva propuesta en cuanto a eficacia, eficiencia y efectividad en un período de estudio de cinco meses.

La eficacia se refiere a la medición correctamente en la Técnica del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). La eficiencia consiste en la evaluación del uso óptimo de los recursos dentro de ello menor consumo de electricidad, materiales y reactivos químicos, aumento de capacidad de procesamiento analítico y de muestras en el día. La efectividad es la combinación de eficiencia y eficacia en el contexto actual en cuanto a la mejora de la calidad del servicio en condiciones reales.

Paso 6. Valoración económica

Es una herramienta incorporada mediante la evaluación de los indicadores operativos de la Técnica de ELISA como son: productividad, ciclos/ día, cantidad de muestras/ día, disminución del consumo de electricidad, reactivos químicos y materiales.

Se determinará el cálculo de la productividad en términos de fondo de tiempo laborable (FTL) para un año por la siguiente fórmula:

$FTL = 365 \text{ días/año} - (48 \text{ domingos} + 24 \text{ sábados} + 6 \text{ feriados} + 30 \text{ vacaciones}) = 257 \text{ días/año}$

$FTL = 257 \text{ días / año} * \# \text{ placas / día} = \# \text{ placas / año} * \# \text{ muestras} = \# \text{ muestras/ año. (Método trabajo establecido)}$

$FTL = 257 \text{ días / año} * \# \text{ placas / día} = \# \text{ placas / año} * \# \text{ muestras} = \# \text{ muestras/ año. (Método nuevo de mejora)}$

Resultados

Paso 1. Diagnóstico del proceso actual de cuantificación de HBsAg mediante la Técnica de ELISA

Al observar el diagrama OTIDA en la figura 2 del proceso actual, se aprecia que existen actividades repetitivas como son las operaciones sucesivas a la incubación de las placas a 50°C y 37°C, los lavados y secados, dentro de ella están enumeradas por las actividades 5-6-7-10-12-13-14-17-18 y 19. El fondo de tiempo disponible de los equipos es de 465,6 minutos/día- Dentro de las

**MEJORA DEL PROCESO DE ELISA PARA LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS
ANTIHEPATITIS B**

actividades de menor capacidad total en el proceso estaban las 5-12 y 17 referidas a actividades con la incubadora de 50 ° C y 37 ° C que limitan al proceso en tiempo de salida de resultados. La producción que se puede obtener en este proceso es de aproximadamente 4 placas/día, como se reconoce, la capacidad del proceso no está limitada por los equipos, sino por el método de trabajo actualmente establecido, en el cual todo el proceso es realizado por un analista. Se valora la combinación de algunas de las actividades del analista con vistas a eliminar los tiempos inactivos y disminuir el tiempo total de producción del ELISA.

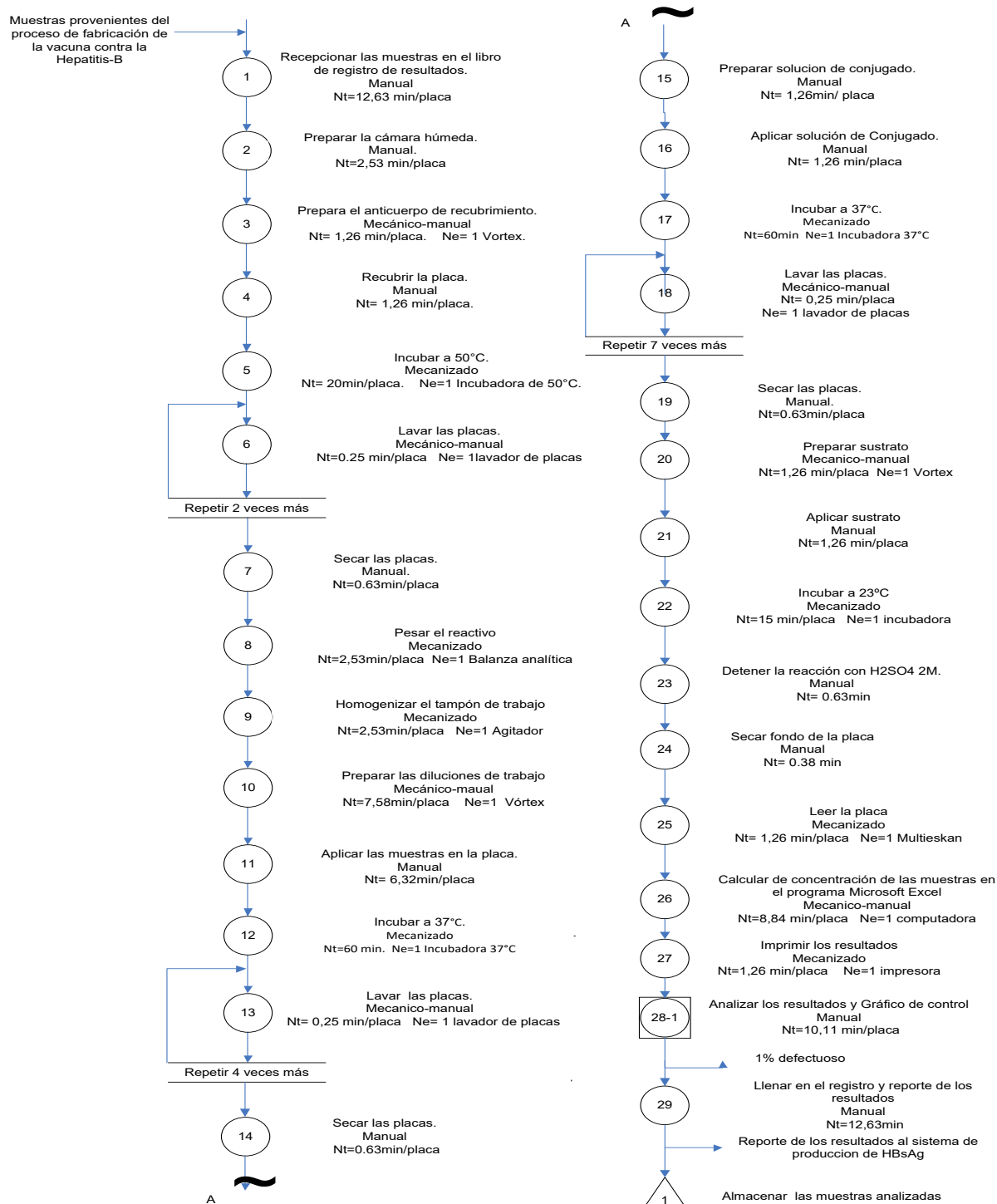


Fig. 2 - Diagrama OTIDA del método de trabajo del proceso de cuantificación por ELISA HBsAg

Paso 2. Análisis de los indicadores operativos del proceso de cuantificación de HBsAg mediante la Técnica de ELISA

MEJORA DEL PROCESO DE ELISA PARA LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS ANTIHEPATITIS B

En el análisis de los indicadores, se observó que, por la duración del ciclo productivo, la productividad estaba limitada a 2 placas/trabajador-día, con una capacidad de analizar 36 muestras, teniendo un costo por el consumo de electricidad de 4470,4 \$ KW/h y una ganancia solamente de 150,58 \$/día como se refiere en la tabla 1. Ante el incremento de muestras analizar por ELISA se buscaron alternativas como disminuir el ciclo de procesamiento del ensayo en aras de aumentar la productividad manteniendo un mismo analista.

Tabla 1 - Indicadores del proceso actual de cuantificación por ELISA HBsAg

Duración del ciclo productivo: 240,68 min.
Productividad: 2 placas/ trabajador-día.
Ciclos / día: 1
Muestras / día: 18
Tiempo de duración de las actividades con los equipos que requieren consumo de electricidad: 369 min/día (4686,3 \$ KW/h).

Paso 3. Propuesta de soluciones e implementación del programa de mejora

Se eliminaron las actividades de incubación, lavado y secado de las placas operaciones 12-13 y 14 del proceso de cuantificación actual establecido, ver en la Figura 2 y se combinaron con las actividades de preparar conjugado, aplicar e incubar, operaciones 15-16 y 17, obteniéndose el nuevo proceso reflejado en la figura 3.

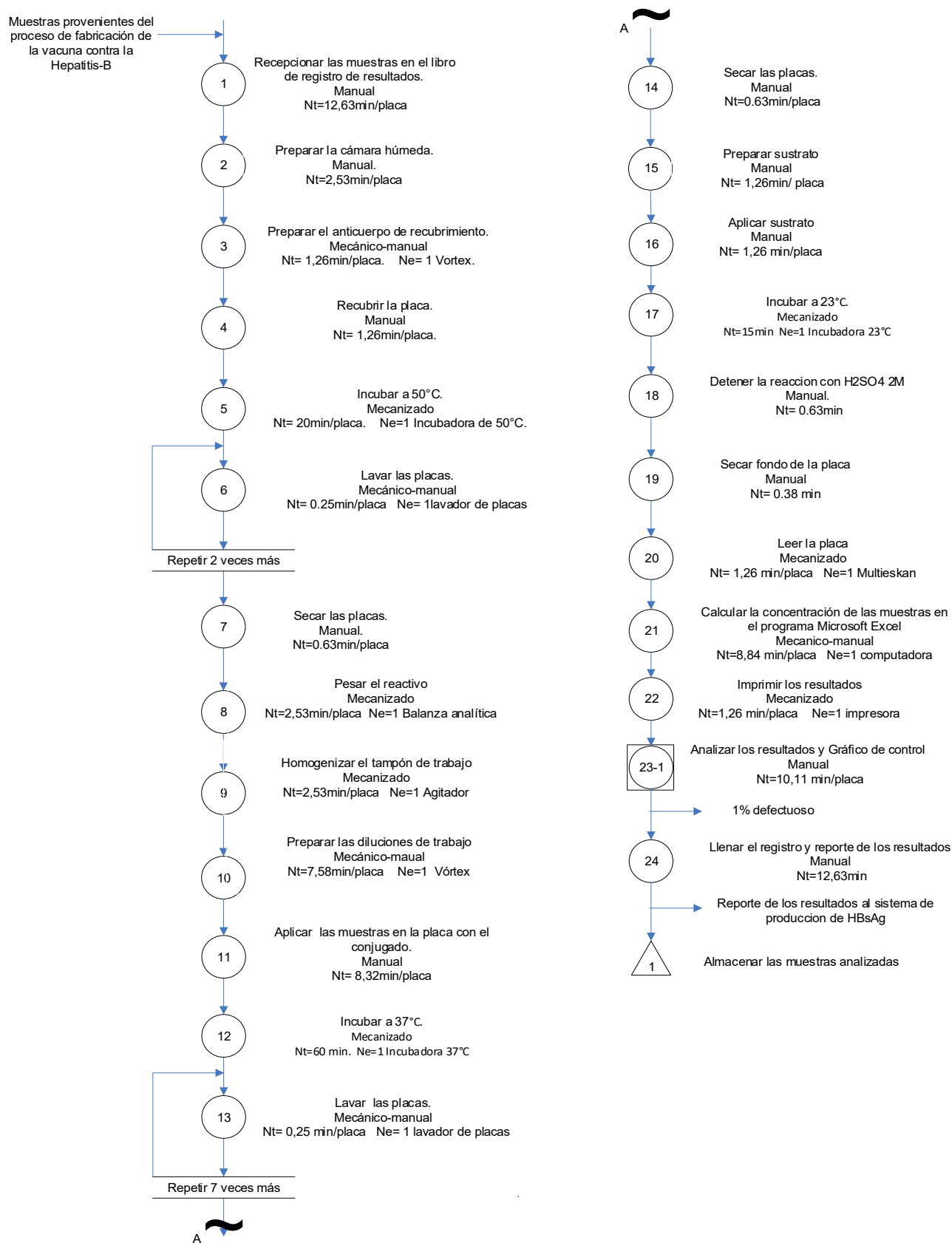


Fig. 3 - Diagrama OTIDA. Mejora del proceso de cuantificación del HBsAg por ELISA

MEJORA DEL PROCESO DE ELISA PARA LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS ANTIHEPATITIS B

Paso 4. Análisis de la calidad de los datos

Se realizaron once ensayos analíticos en paralelo, con método de procedimiento actual y método de propuesta de mejora, durante el mismo día observándose los resultados en la tabla 2,3,4 y 5.

Tabla 2 - Resultados de la comparación de las Muestra C+SH Método Actual y Método de Mejora

	C+SH_Método Actual	C+SH Método Mejora
Frecuencia	11	11
Media	496,337	514,903
Varianza	5,72005	16,6085
Desviación típica	2,39166	4,07535
Mínimo	46,76	44,77
Máximo	53,35	58,682
Rango	6,59	13,912

Tabla 3 - Resultados de la comparación de la Muestra C+ Método Actual y Método de Mejora

	C+ Método Actual	C+ Método Mejora
Frecuencia	11	11
Media	2230,4	2209,95
Varianza	30269,7	41121,3
Desviación típica	173,982	202,784
Mínimo	1991,21	1896,44
Máximo	2453,34	2539,42
Rango	462,125	642,984

Tabla 4 - Resultados de la comparación de Medias. Muestra C+SH Método Actual y Método de Mejora

	<u>Muestra C+SH Método Actual</u>	<u>Muestra C+SH Método de Mejora</u>
95,0% intervalo de confianza para la media de C+SH	49.6337 +/- 1,60674 [48.027,51.2405]	51,4903 +/- 2,73787 [48,7524; 54.2281]
95,0% intervalos de confianza para la diferencia de medias: Suponiendo varianzas iguales: -1,85655 +/- 2,97195 [-4,8285; 1,1154]. Contrastes t de comparación de medias. Suponiendo varianzas iguales: t = -1,30308 P-Valor = 0,20735 Hipótesis nula: media1 = media2. Hipótesis alterna.: media1 <> media2		

Suponiendo varianzas iguales:
t = -1,30308 P-Valor = 0,20735

**Tabla 5 - Resultados de la comparación de Medias. Muestra C+ Método Actual y
Método de Mejora**

	<u>Muestra C+ Método Actual</u>	<u>Muestra C+ Método de Mejora</u>
95,0% intervalo de confianza para la media de C+	2230,46 +/- 116,883 [2113,57; 2347,34]	2209.95 +/- 136.232 [2073.72; 2346,18]
95,0% intervalos de confianza para la diferencia de medias: Suponiendo varianzas iguales: 20,506 +/- 168,048 [-147,542; 188,554]. Contrastes t de comparación de medias. Hipótesis nula: media1 = media2. Hipótesis alterna.: media1 <> media2. Suponiendo varianzas iguales: t = 0,25454 P-Valor = 0,801678		

En el análisis del intervalo de confianza se observó que para un nivel de confianza del 95% no existieron diferencias estadísticamente significativa porque el intervalo contenía el valor 0,0. En la prueba F-test para comparar la varianza de las dos muestras, los resultados fueron satisfactorios porque no existió diferencias estadísticamente significativas entre las desviaciones típicas de las dos muestras para un nivel de confianza del 95 %, dado que el intervalo en ambos casos contenían el valor 1; para las muestras del control positivo y control positivo SH no existen diferencias estadísticamente significativas, por lo que se puede concluir que la nueva propuesta de trabajo cuantifica con seguridad y calidad los mismos valores que el método de trabajo actualmente empleado.

Paso 5. Análisis de los indicadores operativos del proceso de mejora de la Técnica

El diseño e implementación del nuevo flujo de proceso se realizó en un período de cinco meses, en el mismo se observó una correcta cuantificación del AgsHB, hubo un aumento de la productividad y disminución de consumo energético, materiales y reactivos.

MEJORA DEL PROCESO DE ELISA PARA LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS ANTIHEPATITIS B

Dentro de los costos del ELISA está la electricidad, portador energético más importante, ya que toda la fuerza productiva del CIGB y las tareas cotidianas dependen de ella. Se conoce por datos de la empresa que el consumo de electricidad de la planta de producción es 38,8% de todo el consumo del CIGB. Al aplicar un nuevo flujo de proceso de ensayo, se logró disminuir el ciclo de producción y en consecuencia el consumo de energía de los equipos. Cabe señalar, que, para el flujo de proceso actual, el análisis de las muestras se realizaba en un tiempo de 240,68 minutos aproximadamente, mientras que con la propuesta disminuye a 175,66 minutos, representando una disminución del consumo de electricidad en 215,90\$-KW/h. En función de la demanda analítica se realizan 2 placa/día x 9 muestras/placa, equivalente a 18 muestras/día. Con la nueva propuesta de mejora del flujo de proceso, un analista podría analizar hasta 4 placas/día x 9 muestras/placa, equivalente a 36 muestras/día aplicable al contexto actual.

Tabla 4 - Comparación de los indicadores que caracterizan la situación actual del proceso y la nueva propuesta de mejora

Criterio comparativo	Método actual	Método de trabajo propuesto	Diferencia
Duración del ciclo productivo	240, 68 min.	175,66 min.	65,02 min
Productividad	2 placas/ trabajador-día.	4 placas/ trabajador-día.	2 placa/día-trabajador
Ciclos / día:	1	2	1 ciclo/día
Muestras / día	18	36	18 muestras/día
Tiempo de duración de las actividades con los equipos que requieren consumo de electricidad	369min/día (4686,3 \$ KW/h).	352min/ día (4470,4 \$ KW/h).	215,9\$-KW/h

Paso 6. Valoración económica

Un ensayo del ELISA de HBsAg tiene un costo de 75,29 \$/ensayo, al eliminar y combinar 3 actividades del método disminuyen los costos del proceso, la incubadora tiene un tiempo de funcionamiento de 1h en cada actividad, al eliminarse un tiempo de incubación se disminuye en un 16,26 % \$ KW/h.

En la figura 3 del Diagrama OTIDA se elimina el paso de cinco lavados y un secado, el cual implica una disminución de un 3% de la norma de consumo de

los reactivos químicos (Tween 20, Albúmina Bovina, Hidrógenofosfato de disodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, Dihidrógenofosfato de potasio) y materiales (puntas para las pipetas de 200 y 1000 μ L, micropipetas, papel de filtro, paños para secado, frasco lavador o equipo automático de lavado) empleados en la técnica de cuantificación.

$FTL = 257 \text{ días} / \text{año} * 2 \text{ placas} / \text{día} = 514 \text{ placas} / \text{año} * 9 \text{ muestras} = 4626 \text{ muestras} / \text{año}$. (Método de trabajo establecido)

$FTL = 257 \text{ días} / \text{año} * 4 \text{ placas} / \text{día} = 1028 \text{ placas} / \text{año} * 9 \text{ muestras} = 9252 \text{ muestras} / \text{año}$. (Método nuevo de mejora)

El incremento significativo de la productividad, supone un aumento en capacidad de análisis y en consecuencia se evita un cuello de botella para lograr el incremento en las salidas productivas del CIGB y para otras instituciones que necesiten del servicio analítico.

Discusión

En la investigación se cumplió con el objetivo en cuanto a la mejora del proceso de cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, el establecimiento de un nuevo método de trabajo representado por el diagrama OTIDA permitió identificar nuevas oportunidades de mejoras mediante el análisis de los indicadores operativos de la Técnica de ELISA las cuales cumplen con las expectativas de satisfacción a los productores al mercado.

Se logra un incremento de la productividad y calidad en la técnica aplicada, una disminución de los recursos materiales, reactivos y consumo energético, los resultados del estudio están en concordancia según lo planteado por Díaz ^[20] sobre el aprovechamiento de los recursos disponibles y Romero^[21] en cuanto a tener un enfoque renovado en la cultura administrativa contemporánea que implique la implementación, uso y desarrollo de métodos y técnicas de evaluación tanto cuantitativa como cualitativa, los cuales reflejen de manera objetiva el nivel real de la gestión y operación de las gerencias centrales de las empresas, es decir, su realidad en comparación con su potencial en términos de productividad, efectividad, calidad y excelencia administrativa.

La resiliencia aplicada a las empresas favorece enfrentar a los desafíos económicos y ganar en rentabilidad al tener procesos sustentables tal cual plantean Montes de Oca y Marrero [22, 23]; las empresas cubanas no están exentas de lo anterior planteados ganar en la fabricación de bienes o servicios con el menor costo posible, ahorro energético y tiempo de procesamiento analítico, genera una capacidad de respuesta tanto para los clientes internos como externos.

Flebes [24] plantea que el proceso de mejora continua puede ejecutarse con la expertica de un grupo con la combinación o superposición de actividades de un proceso de servicio o producto, Ochoa Azze [25] coincide en cuanto a su aplicación en los sistemas de ELISA en la cuantificación de diferentes proteínas.

Conclusiones

1. En el análisis de las actividades de las operaciones del flujo del proceso de cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B por la técnica de ELISA, se determinaron oportunidades de mejora que pueden ser eficaces y eficientes en el proceso.
2. La implantación del nuevo método de mejora continua, proporcionó un incremento del nivel del servicio de la calidad al analizar 36 muestras/día, reducir el consumo de electricidad a 215,95\$-KW/h y disminuir en un 3% la norma de consumo de reactivos químicos y materiales.
3. El proceso de mejora continua de la Técnica de cuantificación respondió a las necesidades de los clientes de producción aplicable al contexto actual empresarial y con la participación de sus trabajadores.

Referencias

- 1- Organización Mundial de la Salud (OMS). Las muertes por hepatitis aumentan porque muy poca gente es tratada. 2024. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2024/04/1528921>
- 2- López Ambrón L, Egües Torres LI, Pérez Carreras A, Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Resik Aguirre S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:e34. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2018.v42/e34>
- 3-Montes De Oca Sánchez, J. E., Pantoja Burbano, M. J., & Pincay Marquínez, J. E. (2024). Resiliencia empresarial: estrategias innovadoras en emprendimientos post pandemia en Santo Domingo. Universidad y Sociedad [online]. 2024, vol. 16, n. 5, pp. 66-77. ISSN 2218-3620. Disponible en:
- 4-Rl Ochoa-urrego, G González-Correa. Revisión sistemática sobre la eficiencia de los sistemas nacionales de innovación (2024). Revista Espacios, vol.45 no.3 Caracas jun. 2024. ISSN 2739-0071. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-10152024000300094
- 5- CE Vásquez Fajardo, LF Aguayo Rossignoli, X Vásquez Fajardo, LM Fajardo Vaca. Criterios estratégicos para el mejoramiento de la gestión comercial y administrativa en una empresa de servicio. Prohominum. Revista de Ciencias Sociales y Humanas, 2024, vol.6 no.2 Villa de Cura jun. 2024. ISSN 2665-0169. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2665-01692024000200060&lng=es&nrm=isohttp:
- 6- MA Romero-Nava. Plan estratégico de mejoras para los procesos administrativos y operativos de las empresas públicas. Ingenium et Potentia vol.6 no.10 Santa Ana de Coro jun. 2024 . ISSN 2665-0304. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2665-03042024000100054
- 7-Flores Torres DA, Artola Pimentel ML, Tarifa Lozano, Lourdes. Dimensiones e indicadores para el diagnóstico de la calidad de las universidades. Revista

Cienciamatria vol.10 no.19 Santa Ana de Coro. 2024.ISSN 2542-3029.Disponible en:

https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2542-30292024000200263

8- GG Ramírez Méndez, DE Magaña Medina. Productividad, aspectos que benefician a la organización. Revisión sistemática de la producción científica. Revista Trascender contabilidad y gestión. vol.7 no.20 Hermosillo . 2022 . ISSN 2448-6388. Disponible en:

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-63882022000200189

9- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y dispositivos médicos (CECMED). HEBERBIOVAC HB®. Vacuna antihepatitis B recombinante. Titular del Registro Sanitario: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba. Número de registro sanitario 1336. Fecha de inscripción en el Registro 19 de Octubre de 1990. Disponible en:

<https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000244-Sp/revisions/4401/view>

10-Díaz I, Villegas M. New methodology for the formulation of the vaccine Heberpenta-L. Revista. Colombiana de biotecnología vol.16 no.1 2014. ISSN 0123-3475. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-34752014000100012

11- Y Rojas-Peláez, Z San-José-Maceo, M Hernández-Rodríguez. El HeberNasvac®, una opción en el tratamiento de la hepatitis B crónica. Revista Archivo Médico de Camagüey, AMC vol.26 Camagüey 2022. ISSN 1025-0255.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552022000100072

12- Ministerio de Salud Pública. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH las hepatitis 2019-2023. Resolución Ministerial No. 56 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019. Disponible en: Disponible en:

<http://legislacion.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=682> 5.

13-Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resumen de las Características del Producto. HeberNasvac® [Internet].

La Habana: CECMED; 2019. Disponible en:

https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_heberna_svac_0.pdf 10.

14-A Leyva, JC Sánchez, L López, M Font, T González. Desarrollo, validación y aplicación de un nuevo ELISA para el control del proceso del antígeno de superficie el virus de la hepatitis B recombinante. Revista Biotecnología Aplicada, 2011, vol.28, n.4, pp. 228-234. ISSN 1027-2852. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1027-28522011000400003

15- Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2020 [Internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud;2021 [citado 26 abril 2025]. Incidencia de hepatitis viral aguda según tipo y provincia. 2020. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%C3%B1ol-2020-Definitivo.pdf> 2.

16- Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, D.C: OPS; 2020 [citado 26 abril 2025]. Día Mundial de la Hepatitis **2020**. Un Futuro sin Hepatitis. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/28-7-2020-dia-mundial-hepatitis-2020-futuro-sin-hepatitis> 1.

17-Leyva A, Sánchez JC, López L. Desarrollo, validación y aplicación de un nuevo ELISA para el control del proceso de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante. Revista Biotecnología Aplicada. Vol.28.No.4.2011. ISSN 28:221-227.Disponible en:<https://elfoscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Ap/2011/28/4/BA002804OL221-227.pdf>

18- Marsán, J; et al. (2011), "Organización del trabajo Estudio de Tiempos", tomo II, Editorial Félix Varela, La Habana, Cuba ISBN: 978-959-07-1419-1.

19- De León RN Lay, Acevedo Urquiaga AJ, Acevedo Suárez JA. Guía para la aplicación de una estrategia de mejora continua. Revista de Ingeniería Industrial. Vol.43, no.3. La Habana.2022. ISSN 1815-5936. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1815-59362022000300030

20-GA Diaz Muñoz, DA Salazar Duque. La calidad como herramienta estratégica para la gestión empresarial. Revista Podium no.39 Samborondón . 2021. ISSN 2588-0969. Disponible en:

http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2588-09692021000100019

21-Romero Nava MA. Plan estratégico de mejoras para los procesos administrativos y operativos de las empresas públicas. Revista Ingenium et Potentia vol.6 no.10 Santa Ana de Coro. 2024. ISSN 2665-0304. Disponible en:

https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2665-03042024000100054

22- JE Montes De Oca Sánchez. Resiliencia empresarial: estrategias innovadoras en emprendimientos post pandemia en Santo Domingo. Revista Universidad y Sociedad, vol.16, no.5,66-77. ISSN: 2218-3620. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/rus/v16n5/2218-3620-rus-16-05-66.pdf>

23- RA Marrero-Hernández, G García. Procedimiento para la mejora de la planificación del mantenimiento con un enfoque de resiliencia empresarial. Revista Centro azúcar 2021, vol.48, no 4. ISSN 2223-4861. Disponible en:

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2223-48612021000400095

24- D Febles Pérez, Y Trujillo Casañola. Oportunidades de mejora al proceso de aseguramiento de la calidad del proceso y el producto. Revista Cubana Ciencias Informáticas vol.16 no.2022. ISSN 2227-1899. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-18992022000100046

25- Ochoa A, Rolando F. Sistemas ELISAS en ensayos clínicos de vacunas y estudios seroepidemiológicos. Tesis Doctoral. Instituto Superior de Ciencias médica de La Habana. Instituto Finlay. La Habana, 2001. Disponible en

https://www.researchgate.net/profile/Rolando-Ochoa-Azze/publication/323738062_Sistemas_ELISA_en_ensayos_clinicos_de_vacunas_y_estudios_seroepidemiologicosDoctoranteRolando_Felipe_Ochoa_AzzeTutores_DrCVGustavo_Sierra_DrArturo_Talavera-

[Coronel/links/66e21bccf84dd1716ce76eb2/Sistemas-ELISA-en-ensayos-clinicos-de-vacunas-y-estudios-seroepidemiologicosDoctoranteRolando-Felipe-Ochoa-Azze-Tutores-DrCVGustavo-Sierra-DrCarturo-Talavera-Coronel.pdf](https://www.coronel.edu.co/links/66e21bccf84dd1716ce76eb2/Sistemas-ELISA-en-ensayos-clinicos-de-vacunas-y-estudios-seroepidemiologicosDoctoranteRolando-Felipe-Ochoa-Azze-Tutores-DrCVGustavo-Sierra-DrCarturo-Talavera-Coronel.pdf)

Conflicto de Intereses.

Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

Contribución de cada autor:

Conceptualización: Tatiana González Estévez, Ileana Hernández Darías.

Curación de datos: Tatiana González Estévez, Iliana Delgado Martínez, Ileana Hernández Darías

Análisis formal: Tatiana González Estévez, Iliana, Delgado Martínez

Investigación: Tatiana González Estévez, Ileana Hernández Darías, Iliana, Delgado Martínez

Metodología: Tatiana González Estévez, Ileana Hernández Darías.

Administración del proyecto: Tatiana González Estévez.

Supervisión: Tatiana González Estévez.

Validación: Tatiana González Estévez, Iliana, Delgado Martínez, Caridad Anais Gasmuri González.

Visualización: Tatiana González Estévez, Ileana Hernández Darías.

Redacción: Tatiana González Estévez, Ileana Hernández Darías.

Redacción-revisión y edición: Tatiana González Estévez, Ileana Hernández Darías.