

**Universidad Nacional
Facultad Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina Veterinaria**

**Pasantía en el Laboratorio de Bioseguridad del
LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica y en la
empresa farmacéutica Calox, CADIFAR, Alajuela,
Costa Rica**

Modalidad: Pasantía

**Trabajo Final de Graduación para optar por el Grado
Académico de Licenciatura en Medicina Veterinaria**

Alejandra León Mesén

**Campus Pbro. Benjamín Núñez
2023**

TRIBUNAL EXAMINADOR

Laura Bouza Mora, M.Sc.

Vicedecana Facultad de Ciencias de la Salud

Enrique Capella Molina, PhD.

Director de la Escuela de Medicina Veterinaria

Alejandra Calderón Hernández, M.Sc.

Tutora

Elías Barquero Calvo, PhD.

Lector

Mariana Vargas Muñoz, Lic.

Lectora

Fecha: _____

DEDICATORIA

A Dios, quién por gracia y misericordia me ha dado el privilegio de estudiar dos carreras universitarias que me apasionan, y ha sido mi proveedor y refugio en cada momento de mi vida.

A mi mamá, quién me ha cuidado y motivado durante toda mi vida, y principalmente en estos años de estudio.

A mis amigos más cercanos, que me han acompañado, motivado y ayudado en el proceso de lograr mis metas académicas.

A mi Bonete, la pequeña chihuahua de mi corazón, que ha estado conmigo desde el primer año de carrera, mi compañera de vida y de estudios.

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque sin Él no hubiese logrado nada de esto, porque en cada etapa de la carrera pude experimentarlo de cerca y ahora me permite disfrutar el logro.

A mi familia, por acompañarme en momentos difíciles, apoyarme y cuidarme cuando lo necesité.

A mi comité asesor, mi tutora la Dra. Alejandra Calderón, a quien admiro como profesional y como persona, agradezco por lo eficiente y ágil que es en cada labor que realiza, y por su guía y recomendaciones en la realización de este trabajo. A mis lectores, el Dr. Elías Barquero, a quién respeto y admiro en gran manera y a la Dra. Mariana Vargas quien me ha compartido mucho conocimiento

A mis amigos y compañeros de universidad, con quienes compartí momentos agradables, risibles y trágicos e hicieron la experiencia universitaria más interesante.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

TRIBUNAL EXAMINADOR.....	i
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE DE CONTENIDOS	iv
ÍNDICE DE CUADROS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
INDICE DE ABREVIATURAS.....	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.2 Justificación	9
1.3 Objetivos.....	11
1.3.1 Objetivo general	11
1.3.2 Objetivos específicos.....	11
2. METODOLOGÍA.....	12
2.1 Áreas de trabajo	12
2.1.1 Laboratorio de Bioseguridad de SENASA	12
2.1.2 CADIFAR de Calox	13
2.2 Horario de trabajo	14
2.3 Registro y análisis de datos	14
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
3.1 Ensayos realizados en SENASA.....	15

3.3.1 Cantidad de muestras según las especies recibidas	15
3.3.2 Número de muestras recibidas en cada área del Laboratorio de Bioseguridad.....	17
3.3.3 Ensayos realizados el área de inmunología del Laboratorio de Bioseguridad.....	18
3.3.4 Ensayos realizados el área de aislamiento viral del Laboratorio de Bioseguridad.....	22
3.3.5 Ensayos realizados el área de biología molecular del Laboratorio de Bioseguridad.....	22
3.2 Procesos relacionados a Regencia Veterinaria en CADIFAR.....	25
3.2.1 Registros de temperatura y humedad de productos despachados de CADIFAR.....	25
3.2.2 Auditorías por parte de entes oficializados	31
3.2.3 Manejo de productos controlados o sin registro sanitario.....	32
3.2.4 Control de plagas.....	35
3.2.5. Gestión de otros procesos de regencia	36
3.3 Procesos relacionados al Sistema de Gestión de Calidad en CADIFAR	38
3.3.1 Indicadores de no conformidades en el alisto de facturas	38
3.3.2 Producto veterinario más despachado a nivel nacional e internacional.	40
3.3.3 Frecuencia de no conformidades hacia los proveedores.....	47
3.3.4 Gestión de otros procesos de calidad.....	48
4. CONCLUSIONES.....	50
5. RECOMENDACIONES	51
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Quejas presentadas a proveedores de CADIFAR durante el primer trimestre del año 2023.....	47
--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Distribución según especies de las 395 muestras recibidas en el Laboratorio de Bioseguridad, LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica, del 9 al 27 de enero 2023.	15
Figura 2: Desglose según subárea de las 395 muestras analizadas en el Laboratorio de Bioseguridad, LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica, del 9 al 27 de enero 2023.	17
Figura 3: Desglose de los 351 ensayos efectuados en el área de inmunología, Laboratorio de Bioseguridad, LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica, del 9 al 27 de enero 2023.	19
Figura 4: Distribución según sexo y resultado de las muestras para diagnóstico de Leucosis Bovina, analizadas en el Laboratorio de Bioseguridad, LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica, del 9 al 27 de enero 2023.	20
Figura 5: Desglose de los 20 ensayos realizados en el área de biología molecular, Laboratorio de Bioseguridad, LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica, del 9 al 27 de enero 2023.	23
Figura 6: Control de temperatura según 14.267 datos de temperatura de productos farmacológicos despachados por CADIFAR, Alajuela, Costa Rica, durante el primer trimestre de 2023.	27
Figura 7: Control de humedad relativa según 14.267 datos de productos farmacológicos despachados por CADIFAR, Alajuela, Costa Rica, durante el primer trimestre de 2023.	29
Figura 8: Distribución de los 102 errores en las órdenes de alisto a nivel local detectadas en la empresa CADIFAR, Alajuela, Costa Rica durante el primer trimestre del año 2023.....	39
Figura 9: Productos veterinarios despachados a nivel nacional según información de 2400 facturas con un total de 73.448 productos en CADIFAR, Alajuela, Costa Rica en el primer trimestre del 2023.....	41
Figura 10: Distribución de los cuatro desparasitantes más vendidos a nivel nacional, siendo el 51.5 % de 23.370 productos antiparasitarios despachados por CADIFAR, Alajuela, Costa Rica, en el primer trimestre del 2023.....	42
Figura 11: Productos veterinarios despachados a nivel internacional según información de 1108 facturas con un total de 371.195 productos en CADIFAR, Alajuela, Costa Rica en el primer trimestre del 2023.....	43

Figura 12: Distribución de los cuatro desparasitantes más vendidos a nivel internacional, siendo el 22.6 % de 122.454 productos antiparasitarios despachados por CADIFAR, Alajuela, Costa Rica, en el primer trimestre del 2023..... 44

INDICE DE ABREVIATURAS

AIE: Anemia Infecciosa Equina

BDV: Enfermedad de la Frontera

BPD: Buenas Prácticas de Distribución

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

Ct: Ciclo umbral

CVO: Certificado Veterinario de Operación

DUA: Documento Único Administrativo

DVB: Diarrea Viral Bovina

IAG: Inmunodifusión en agar gel

IVM: Ivermectina

LANASEVE: Laboratorio Nacional de Salud Animal

NAS: Almacenamiento Conectado a la Red

OMSA: Organización Mundial de Sanidad Animal

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PPC: Peste Porcina Clásica

PSRS: Productos Sin Registro Sanitario

PZQ: Praziquantel

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano

SAP: System analyse Programmentwicklung

SCIJ: Sistema Costarricense de Información Jurídica

SENASA: Servicio Nacional de Salud Animal

RESUMEN

Se realizó una pasantía del 09 al 27 de enero de 2023 en el Laboratorio de Bioseguridad del Laboratorio Nacional de Salud Animal (LANASEVE), Servicio Nacional de Salud Animal (SENASA), Barreal, Heredia, Costa Rica, y del 09 de marzo al 18 de abril de 2023 en la empresa CADIFAR, de Calox, Coyol, Alajuela, Costa Rica, donde el objetivo principal fue fortalecer el conocimiento teórico-práctico en técnicas de laboratorio de diagnóstico y de tareas relacionadas con la regencia y control de calidad de un establecimiento farmacéutico.

Durante la pasantía en el Laboratorio de Bioseguridad colaboré con el procesamiento de 395 muestras en las tres áreas principales del laboratorio, y la mayor parte de estas muestras fueron analizadas en el área de inmunología para un total de 351 muestras (88.86 %), seguido el área de aislamiento viral con 24 muestras (6.70 %) y por último el área de biología molecular con 20 muestras (5 %). En esta área inclusive se participó en la validación de un qPCR para detección de Peste Porcina Africana. De las 395 muestras el mayor número pertenecían a aves 278 (70.38 %), seguido de 85 muestras de bovinos (21.52 %), 16 muestras de equinos (4 %), 14 muestras de cerdos (3.55 %), y 0.26 % muestras de humano y perezoso, es decir una muestra de cada uno.

En CADIFAR fue posible participar en múltiples actividades de regencia como: auditorías, manejo de productos controlados de grupo II y de productos sin registro sanitario, control de plagas entre otros. Asimismo, se llevaron a cabo diversos procesos relacionados al Sistema de Gestión de Calidad, como la elaboración de

indicadores de no conformidades, evaluación de productos más despachados a nivel nacional e internacional y la frecuencia de quejas hacia los proveedores entre otros.

Adicionalmente, se compararon los resultados obtenidos y la importancia del diagnóstico de laboratorio veterinario con fuentes bibliográficas y se analizó la forma en que se lleva a cabo el cumplimiento de la legislación vigente en la empresa CADIFAR.

La realización de esta pasantía fue una oportunidad de crecimiento profesional debido a la diversidad de métodos de diagnóstico llevados a cabo en el laboratorio, así también, la oportunidad de recibir capacitaciones y poder profundizar en la legislación para acompañar en las actividades de regencia y del sistema de calidad en CADIFAR, todo esto fortaleció mi formación como médico veterinario.

Palabras claves: Laboratorio veterinario, Muestra biológica, Regencia, Calidad

ABSTRACT

An internship was carried out from January 9-27, 2023, at the Biosafety Laboratory of the National Animal Health Laboratory (LANASEVE), National Animal Health Service (SENASA), Barreal, Heredia, Costa Rica, and from March 9 to April 18, 2023, at the CADIFAR, from Calox, Coyol, Alajuela, Costa Rica, where the main objective was to strengthen theoretical-practical knowledge in diagnostic laboratory techniques and tasks related to the regency and quality control of a pharmaceutical company.

During the internship at the Biosafety Laboratory, 395 samples were processed in the three main areas of the laboratory. Most of those samples were analyzed in the immunology area with 351 samples (88.86 %), followed by the viral isolation area with 24 samples (6.70 %) and finally, the molecular biology area with 20 samples (5 %). In this area, I even participated in validating a qPCR for African Swine Fever. The most significant number of samples received belonged to birds with 278 (70.38 %), followed by cattle with 85 (21.52%), horses with 16 (4 %), swine with 14 (3.55 %), and 0.26% of human and sloth samples, one sample of each.

In CADIFAR it was possible to participate in multiple regency activities such as: audits, management of group II-controlled products and products without sanitary registration, pest control among others. Likewise, various processes related to the Quality Management System were carried out, such as elaborating non-conformity indicators, evaluating the most shipped products at a national and international level, and the frequency of complaints against suppliers, among others.

Additionally, the results obtained and the importance of veterinary laboratory diagnosis were compared with bibliographic sources and how compliance with current legislation is carried out in the CADIFAR company was analyzed.

This internship was an opportunity for professional growth. Due to the diversity of diagnostic methods carried out in the laboratory, the opportunity to receive training and delve into the legislation to accompany the regency activities and the quality system in CADIFAR strengthened my training as a veterinarian.

Keywords: Veterinary laboratory, Biological sample, Regency, Quality

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

Los médicos veterinarios a lo largo del tiempo se han encargado de proteger, mejorar la salud, prevenir y controlar enfermedades y riesgos que afectan a los animales y los productos comerciales obtenidos de ellos. El nivel de labores o responsabilidades de los médicos veterinarios se han incrementado con el tiempo, y los avances y descubrimientos científicos han sentado las bases para la modernización de la disciplina y especialización veterinaria (Gutiérrez-García 2010; Lustgarten et al. 2020).

Para finales del siglo XIX, la revolución microbiológica moldeada por los descubrimientos de las escuelas de Louis Pasteur y Robert Koch dio origen a una nueva era, en la cual el profesional en medicina veterinaria es clave para el estudio y control de enfermedades animales infecciosas (Gutiérrez-García 2010; Sobolewski 2019).

El hallazgo de que los animales eran la fuente de muchas enfermedades humanas creó las condiciones ideales para que fuese necesario un nuevo experto “el veterinario de laboratorio científico” (Gutiérrez-García 2010). Así que la investigación veterinaria empezó a formar parte de la “nueva medicina veterinaria”, ya no solo se basaba en la práctica clínica y la producción agrónoma (Gutiérrez-García 2010).

La ciencia de laboratorio transformó la medicina animal en una disciplina moderna, elevando la profesión en una mejor posición intelectual, económica y social. El nuevo reto del veterinario “científico de laboratorio”, sería basar su

conocimiento en la experimentación y dominar habilidades técnicas altamente especializadas (Gutiérrez-García 2010; Betancourt et al. 2014).

Después de la Segunda Guerra Mundial fue más evidente la necesidad de crecimiento y avance en los servicios de diagnóstico de laboratorio veterinario, principalmente con el objetivo de apoyar la agronomía en los Estados Unidos (Carter y Smith 2021). Por esta razón en 1958, se formó la Conferencia de Diagnósticos de Laboratorio Veterinario (CVLD), rebautizada en 1968 como la Asociación Estadounidense de Diagnóstico de Laboratorio Veterinario (AAVLD) y en 1977 se fundó la Asociación Mundial de Diagnósticos de Laboratorio Veterinario (WAVLD), (Carter y Smith 2021). Con la finalidad de que la medicina veterinaria de laboratorio creciera en beneficio de la salud animal y pública, se procuraron mejoras en la calidad, estandarización de instalaciones, el equipo, la tecnología, la gestión de datos, los métodos de prueba y la capacitación de personal (Carter y Smith 2021).

El diagnóstico y vigilancia de enfermedades se realiza con la historia clínica o anamnesis y los resultados de las pruebas complementarias tales como imágenes médicas o exámenes de laboratorio; considerándose estas últimas como “la piedra angular del diagnóstico de la mayoría de las enfermedades” (Ramsey y Tennant 2012).

Las pruebas de laboratorio tienen cada vez más relevancia y permiten confirmar o descartar diagnósticos presuntivos, especialmente cuando los hallazgos clínicos son vagos y poco ostensibles. El laboratorio brinda resultados, asegurando una más rápida y asertiva ayuda al paciente (Tercero-Guerrero 2015).

Los resultados obtenidos en laboratorios diagnósticos pueden tener diferentes fines, tales como el diagnóstico o la vigilancia de enfermedades, obtención de certificados sanitarios o el seguimiento de la respuesta a un tratamiento o a una vacunación. Es un hecho que, en los momentos actuales, el clínico no puede, o no debe, prescindir del laboratorio, ya que esta es una herramienta valiosa que auxilia al veterinario clínico (Gallo 2014; Coppo y Mussart 2016).

Los exámenes de laboratorio pueden ser de utilidad para: determinar la causa de la enfermedad en animales clínicamente anormales o sospechosos de estar infectados o afectados, evaluar alteraciones funcionales de algún sistema orgánico específico, brindar un pronóstico más exacto, monitorizar el progreso de una enfermedad, evaluar la respuesta a algún tratamiento y el estado inmunológico de un animal o de un hato, mantener un sistema de vigilancia de alerta temprana de enfermedades animales extranjeras, entre otras (Jardon-Herrera et al. 2003; McCluskey 2021).

Con el transcurso de los años, las actividades de laboratorio han ido incrementando, hasta que se ha llegado a la necesidad de crear diversos departamentos de laboratorio especializados y separados. La diversidad de especies, razas, sistemas de alimentación y manejo dificulta la interpretación de los datos de diagnóstico, por lo cual el diagnóstico depende de muchos factores, como la experiencia del médico veterinario para evaluar al paciente, tomar y remitir la muestra representativa al laboratorio correspondiente y la correcta interpretación de los resultados emitidos (Fox 2015; Coppo y Mussart 2016).

Existen muchas áreas de investigación y por ende laboratorios especializados, siendo la inmunología veterinaria una de las ciencias más recientes e importantes en medicina veterinaria (Day y Schultz 2010). En efecto, la mayoría de las actividades veterinarias tienen un aspecto inmunológico de fondo, desde la importancia de que las crías recién nacidas beban calostro, hasta la vacunación y más reciente el diagnóstico de laboratorio de una amplia gama de trastornos y enfermedades inmunomediadas (Day y Schultz 2010). El reto actual del investigador de laboratorio veterinario en inmunología se relaciona con la tasa de progreso del desarrollo de reactivos inmunológicos para especies veterinarias, ya que ha sido lenta (Entrican et al. 2020).

Aún más reciente, la invención que revolucionó los conceptos moleculares de la biología y medicina fue el método ideado por Kary Mullis, PhD, en 1983, un científico de Cetus Corporation (Saiki et al. 1988). Mullis concibió la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como método para copiar el ácido desoxirribonucleico (ADN) y sintetizar grandes cantidades de un ADN objetivo específico, y para 1985 fue posible llevar a cabo la técnica (Bartlett y Stirling 2003). Es una técnica con alta especificidad y sensibilidad, permite identificar y cuantificar la presencia de material genético de un virus en el organismo en las primeras fases de una patología (Baron et al. 2018).

La PCR ha tenido múltiples usos, desde la secuenciación del genoma humano y de otros organismos celulares y virus, el diagnóstico de trastornos genéticos, terapias personalizadas contra el cáncer, tipificado de tejidos para trasplante de órganos, análisis forenses, pruebas de paternidad y criminalística (Yan et al. 2020).

Probablemente en la actualidad el PCR es la técnica diagnóstica más utilizada desde la confirmación del primer caso de SARS-CoV-2 en Wuhan, China (Zhu et al. 2020). Durante casi cuatro décadas, desde su invención han incrementado las mejoras y utilidades de la técnica. La PCR en tiempo real (qPCR), ha tenido el mayor impacto hasta la fecha para los laboratorios de diagnóstico veterinario (Toohey et al. 2020).

En las pruebas de laboratorio veterinario, existe una mayor complejidad debido a la diversidad de materiales de diagnóstico involucrados, que incluye múltiples especies, matrices de muestra únicas y muestras que surgen de entornos complejos. Las matrices de muestra comúnmente utilizadas en las pruebas moleculares veterinarias, incluyen heces, leche, semen, fluidos orales e hisopos ambientales de una amplia variedad de especies animales.

Es común que las sustancias capaces de causar inhibición en un ensayo de PCR son intrínsecas al tipo de muestra, como los polisacáridos complejos, la bilirrubina y las sales biliares que se encuentran en las heces, proteasas y calcio presentes en la leche, o hemoglobina, heparina y hormonas que se encuentran en la sangre y los tejidos (Yan et al. 2020). Debido a ello, hay una variabilidad considerable en la concentración de los inhibidores que se encuentran en estas matrices, así como, una variabilidad asociada con las diferentes especies animales.

Las técnicas moleculares veterinarias requieren el establecimiento de prácticas de laboratorio exhaustivas y sólidas (Martin 2021). De forma reciente, el Comité de Tecnología de Laboratorio de la AAVLD ha recomendado a sus miembros que todos los nuevos ensayos moleculares que se validen e implementen, incluyan

una estrategia de control de inhibición basada en la validación interna para la combinación de matriz de muestra, especie objetivo y huésped que se está analizando (Yan et al. 2020).

Por otra parte, la industria farmacéutica es otro sector reciente en el cual el profesional en medicina veterinaria cada vez tiene más responsabilidades; no solo le corresponde realizar las actividades de diagnóstico certero de la enfermedad que padece cada paciente, sino también hacer la receta y en muchos casos el mismo médico es el encargado directo de despachar los medicamentos (Sanz 2020). De hecho, este doble rol de prescribir y despachar los medicamentos ha causado disputa entre colegios de profesionales, no solo en Costa Rica, sino también en otros países como España.

En el contexto costarricense, el argumento que brinda el Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica es que el despacho de recetas de medicamentos es considerado una función de los profesionales farmacéuticos, y que las habilidades y destrezas obtenidas durante su formación universitaria, les autoriza para ser los responsables de la producción, control de calidad, almacenamiento, distribución y dispensación de los medicamentos de uso veterinario (Sanz 2020).

A la vez el Colegio de Farmacéuticos argumentan que los médicos veterinarios al ejercer ambas funciones pueden omitir la ejecución de un control cruzado, el cual es necesario para verificar dosis, interacciones medicamentosas, modo de administración, entre otros (Miranda 2018). Además, expresan preocupación porque el médico veterinario podría poner en riesgo la salud de los pacientes, la salud del propietario, e inclusive la salud pública y del medio ambiente,

y esto conlleva implicaciones de responsabilidad civil y penal. El problema se considera que es por falta de regulación y formación por parte de los colegios oficiales y Universidades (Aguilar- Camacho 2017).

El Colegio de Farmacéuticos también argumenta, que existe una mala interpretación del artículo 96 de La Ley General de Salud en el sentido de que permiten a todos los médicos veterinarios la regencia y despacho de medicinas para uso en animales. Mientras que se entiende que los farmacéuticos son los únicos profesionales autorizados para regentar los establecimientos farmacéuticos, sea que los mismos laboren con medicamentos para uso en humanos o con medicamentos para uso en animales. Los médicos veterinarios, por el contrario, únicamente pueden asumir la regencia de los establecimientos farmacéuticos exclusivos de medicamentos veterinarios, y únicamente pueden asumir tal regencia en casos especiales (Miranda 2018; Sanz 2020).

Por otra parte, si el médico veterinario puede asumir la responsabilidad de regencia en casos especiales debe conocer la legislación vigente al respecto, que define lo siguiente: “de conformidad con la ley y los reglamentos respectivos, un regente es el profesional que, asume la dirección técnica y científica de un establecimiento” (SCIJ 1989). Tal regente es responsable de cuanto afecte la identidad, pureza y buen estado de los medicamentos que se elaboren, preparen, manipulen, mantengan y se suministren, así como de la contravención a las disposiciones legales y reglamentarias que se deriven de la operación de los establecimientos (SCIJ 1985). Asimismo, es solidario en esta responsabilidad el dueño del establecimiento (SCIJ 1985).

Más que adentrarse en el problema de interpretación de la legislación, a los médicos veterinarios les corresponde formarse adecuadamente, para ejercer de forma responsable como regentes de establecimientos farmacéuticos veterinarios si así lo desean. Para ello, es imprescindible conocer a detalle cada una de sus responsabilidades y saber cómo ejecutarlas.

Entre las tareas que se asumen en el rol de regencia están las siguientes: realizar las gestiones tendientes a la inscripción y registro de medicamentos, cumplir las medidas que el Servicio Nacional de Salud Animal establezca en materia de aplicación de medicamentos veterinarios, llevar la bitácora de Regencia al día, asegurarse que los documentos de permisos estén visibles, capacitar al personal, asegurarse de que se cumpla la cadena de frío, llevar un control riguroso de los medicamentos de Grupo I y II en áreas separadas bajo llave, asegurar que se lleven a cabo las medidas relativas al registro, importación, desalmacenaje, producción, control de calidad, pruebas de eficacia y seguridad, almacenamiento y distribución de los medicamentos veterinarios y productos afines, entre otras funciones (SCIJ 1998).

Gran parte de estas tareas no se aprenden en los cursos pilares de la carrera de Licenciatura en Medicina Veterinaria, por lo cual de forma reciente el Colegio de Médicos Veterinarios de Costa Rica está ofreciendo un curso de acreditación para regentes veterinarios de droguerías y farmacias, como parte de los requisitos para ejercer en este campo laboral (Colegio de Médicos Veterinarios de Costa Rica 2023).

Las regencias son un campo muy complejo y con gran responsabilidad por lo cual se requiere más experiencia y saber cómo llevar a la práctica los aspectos legales que solicitan los entes oficiales del país. Por esta razón, se decidió incluir el

área farmacéutica veterinaria en esta pasantía, para adquirir conocimiento teórico y práctico del proceso de regencia y aseguramiento de la calidad de un establecimiento farmacéutico consolidado con años de experiencia en importaciones y exportaciones de productos de uso veterinario.

1.2 Justificación

El continuo progreso de los servicios de diagnóstico de laboratorio veterinario hace que más profesionales busquen entrenarse en las nuevas técnicas de diagnóstico. Siendo de vital importancia que se conozca y entienda a detalle el funcionamiento de los equipos, metodología de trabajo del laboratorio y los fundamentos teóricos científicos detrás de cada prueba (Camus-Melinda et al. 2015).

Los resultados de las pruebas del laboratorio de diagnóstico veterinario son fundamentales para la toma de decisiones sobre la salud de individuos y grupos de animales. De forma más reciente, se busca compilar los resultados de las pruebas de laboratorio, para crear información oportuna de monitoreo o vigilancia de enfermedades (Martin 2021).

Es de suma relevancia que el veterinario investigador de laboratorio esté lo suficientemente capacitado, y que conozca desde el diseño y preparación del área de pruebas, así como la recolección, el transporte y el almacenamiento de muestras. Así también, los pasos analíticos que incluyen la preparación de la muestra, el rendimiento del ensayo y la interpretación de los resultados. Y los pasos post analíticos que incluyen informes y análisis de tendencias de control de ensayo.

Conociendo de antemano que los resultados obtenidos a nivel de laboratorio podrían ser utilizados por clientes, investigadores, epidemiólogos, médicos, funcionarios reguladores y otros para tomar decisiones relevantes (Gallo 2014).

El propósito de este trabajo fue el entrenamiento en técnicas de laboratorio, para promover habilidades necesarias para el ejercicio profesional en esta área del conocimiento. Así también, se complementó el ejercicio laboral de un veterinario de laboratorio con la regencia en la industria de establecimientos farmacéuticos, teniendo la oportunidad de acompañar en los ejercicios de regencia de droguería, laboratorio y alimentos a la regente veterinaria encargada de la empresa CADIFAR. El entrenamiento al ser parte de procesos de auditorías y aseguramiento de la calidad permitió, adquirir herramientas necesarias para un desempeño responsable y acorde con la legislación vigente.

El ejercicio de los médicos veterinarios en el área laboral de regencias continúa en disputa con el Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica; sin embargo, los médicos veterinarios tienen las capacidades técnicas y profesionales para ejercer estas tareas de forma efectiva y con responsabilidad. Además, el Colegio de Médicos Veterinarios tiene la competencia de regular las regencias médico-veterinarias (Sanz 2020).

De acuerdo con el artículo 67 de la Ley Orgánica del Colegio de Médicos Veterinarios, las actividades, responsabilidades profesionales, los deberes y requisitos que debe cumplir cada regente veterinario, serán regulados en el reglamento interno de regencias (SCIJ 1989). Por ende, sobre el regente veterinario recae la responsabilidad de conocer a detalle el reglamento y asegurar que se cumpla.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

1.3.1.1 Fortalecer el conocimiento teórico-práctico en técnicas de laboratorio de diagnóstico y de tareas relacionadas con la regencia y control de calidad de un establecimiento farmacéutico veterinario mediante la realización de una pasantía en el Laboratorio de Bioseguridad, Laboratorio Nacional de Salud Animal, Servicio Nacional de Salud Animal, Heredia, Costa Rica y la empresa Calox, CADIFAR, Alajuela, Costa Rica.

1.3.2 Objetivos específicos

1.3.2.1. Adquirir y reforzar conocimientos en diversas pruebas inmunológicas y moleculares, para la detección de enfermedades infecciosas mediante la realización de una pasantía en el Laboratorio de Bioseguridad del Laboratorio Nacional de Salud Animal.

1.3.2.2. Mejorar los conocimientos sobre los procedimientos técnicos que se necesitan para realizar una regencia en un establecimiento farmacéutico mediante la realización de una pasantía con la regente y encargada de calidad de la empresa farmacéutica Calox, CADIFAR.

2. METODOLOGÍA

2.1 Áreas de trabajo

2.1.1 Laboratorio de Bioseguridad de SENASA

Se realizó una pasantía de diagnóstico e investigación veterinaria del 9 de enero al 27 de enero de 2023 en el Laboratorio de Bioseguridad (LB-LANASEVE), Laboratorio Nacional de Salud Animal (LANASEVE), Servicio Nacional de Salud Animal (SENASA), Barreal, Heredia, Costa Rica, cumpliendo un total de 104 horas. La pasantía se realizó bajo la supervisión del M.Sc. Bernal León Rodríguez.

En el LB-LANASEVE se reciben alrededor de 400 muestras al mes, las actividades cotidianas se basan en la realización de técnicas de biología molecular como PCR y secuenciación de Sanger. En el área de inmunología se efectúan ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), inmunodifusión en agar gel (IAG) e inmunocromatografía. Se diagnostican enfermedades como Anemia Infecciosa Equina, Influenza Aviar, Newcastle, Peste Porcina Clásica, Leucosis Viral Bovina, Rinotraqueitis Infecciosa Bovina, Enfermedad de la Mancha Blanca y Cabeza Amarilla en camarones, Laringotraqueitis infecciosa, Bronquitis infecciosa, Diarrea Viral Bovina, Distemper canino.

El Laboratorio ofrece los servicios diagnósticos al público general, productores, emprendedores e incluso al Organismo de Investigación Judicial (OIJ). También, se publican constantemente resultados de investigaciones realizadas en el

laboratorio. Y todos los años aceptan pasantes, y estudiantes para que realicen su Trabajo Final de Graduación de licenciatura o maestría que lleven a cargo proyectos de investigación para una constante mejora del laboratorio.

2.1.2 CADIFAR de Calox

La segunda parte de la pasantía se realizó en la empresa CADIFAR, de Calox, Coyol, Alajuela, Costa Rica, del 9 de marzo al 18 de abril de 2023, para un total de 220 horas. La pasantía en CADIFAR estuvo bajo la supervisión de la Licenciada en Medicina Veterinaria Mariana Vargas Muñoz.

CADIFAR es una empresa que opera bajo el régimen y beneficios de Zona Franca en Costa Rica. Con experiencia de más de 85 años en la comercialización de medicamentos. Se encarga de realizar la comercialización de mercancías incluyendo farmacéuticos, nutracéuticos, medicamentos, medicamentos controlados, equipo, material biomédico, cosméticos, productos naturales medicinales, alimentos, homeopatía y suplementos nutricionales en el exterior. Llevan a cabo procesos de importación y reexportación en la región, con la finalidad de surtir al mercado regional y facilitar consolidar el abastecimiento de productos para la salud. La A y la D del nombre simbolizan las llegadas (“Arrives”) y salidas (“Departures”) de productos desde y hacia las instalaciones.

2.2 Horario de trabajo

La pasantía en el LB-LANASEVE se realizó en un horario de lunes a viernes de 7:30 am a 3:30 pm. En la empresa Calox el horario de trabajo fue de lunes a viernes de 7:00 am a 3:00 pm.

2.3 Registro y análisis de datos

En el LB-LANASEVE se llevó un registro digital de la información de muestras que ingresaron durante la estancia en el laboratorio del 9 al 27 de enero del 2023, se anotaba el número de muestra, área del laboratorio, los datos de la especie, edad, sexo, raza, la procedencia del animal, el tipo de muestra remitido, la técnica diagnóstica a utilizar y los resultados obtenidos. De igual forma se llevó un registro digital de las tareas realizadas en CADIFAR, la cantidad de errores en las órdenes de alisto revisadas, capacitaciones recibidas, registro de los valores de temperatura y humedad relativa, entre otras actividades.

La información se digitó en hojas de Excel y fue analizada mediante estadística descriptiva cualitativa, realizando gráficos de frecuencia absoluta y relativa, así como cuadros, y se analizó la importancia de estos resultados respaldando la información con fuentes bibliográficas. En CADIFAR la pasantía pese que se extendió del 9 de marzo al 18 de abril, se trabajó con los datos de la empresa de enero, febrero y marzo del 2023, es decir del primer trimestre del año.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Ensayos realizados en SENASA

3.3.1 Cantidad de muestras según las especies recibidas

En el transcurso del mes de enero analicé 395 muestras, de éstas, la gran mayoría 278 (70.38 %) fueron muestras de aves, 85 (21.52 %) muestras de bovinos, 16 (4 %) muestras de equinos, 14 (3.55%) muestras de cerdos, y 0.26% muestras de humano y perezoso, es decir, una muestra de cada uno. (Figura 1).

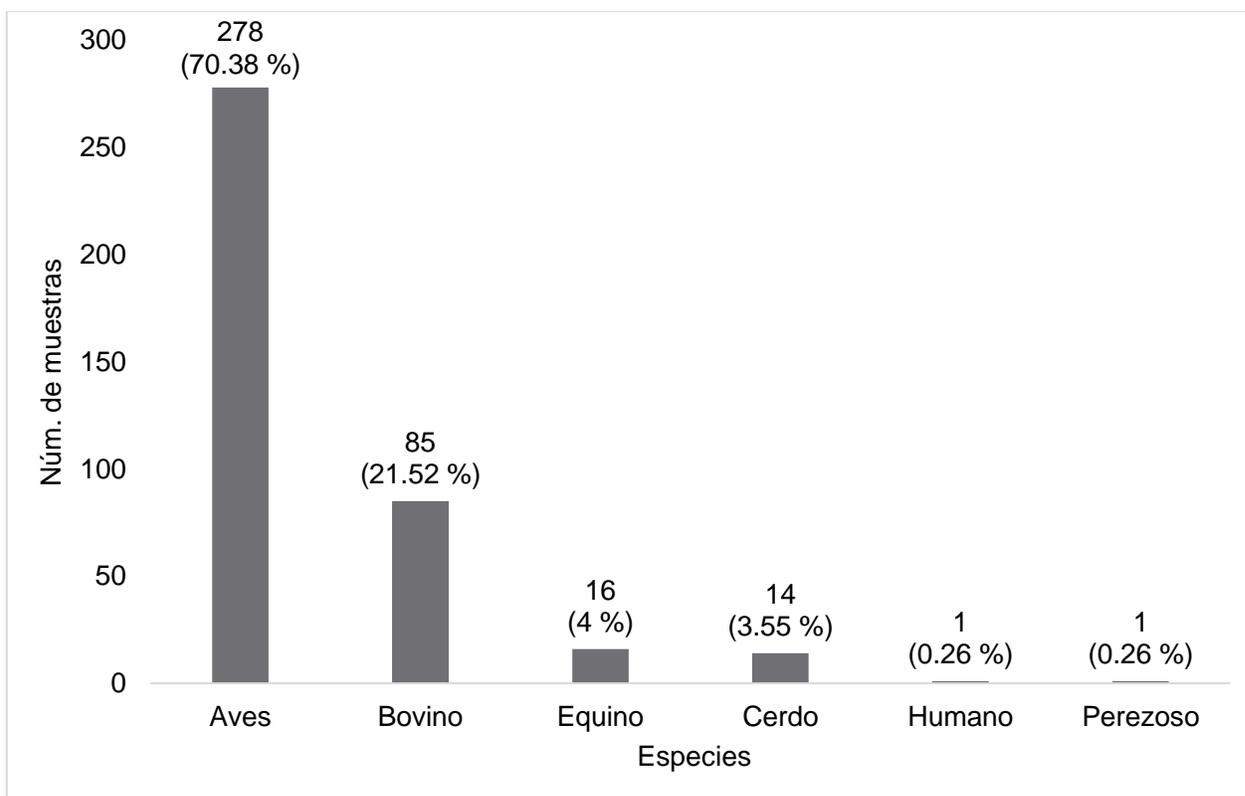


Figura 1.

Distribución según especies de las 395 muestras recibidas en el Laboratorio de Bioseguridad, LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica, del 9 al 27 de enero 2023.

La mayor afluencia de muestras de aves podría relacionarse con el estado de alerta nacional por Influenza Aviar que se detectó justamente durante el mismo mes en que se realizó la pasantía (OPS 2023; SENASA 2023). La eficacia de la vigilancia es fundamental para la detección temprana y la pronta actuación ante posibles amenazas a la salud animal que puedan tener efectos sobre la salud humana (SENASA 2020). Por esta razón, la expansión de brotes de Influenza Aviar en el continente americano y en países cercanos a Costa Rica llevó a incrementar las medidas de vigilancia por parte del LB-LANASEVE.

Por otra parte, las muestras de bovinos se analizaron para la detección de Leucosis Bovina que es una enfermedad de reporte obligatorio ante el SENASA, las muestras de cerdo se utilizaron en procesos de validación de e implementación de un PCR en tiempo real para el virus de la Peste Porcina Clásica (PPC) y Peste Porcina Africana (PPA), siendo ambas de reporte obligatorio ante el SENASA. Las muestras de equinos se analizaron por medio de serología para el descarte del virus de Anemia Infecciosa Equina (AIE), el cual también es de reporte obligatorio.

El resultado de AIE es necesario para: exportación, importación, participación en espectáculos y ferias ganaderas, exhibición, reproducción, concursos, seguros con fines de compraventa, financiamiento bancario, educación, y otros eventos cuyas actividades involucren reunir o concentrar equinos por un tiempo mayor a 12 horas (SCIJ 1999, SCIJ 2008a).

3.3.2 Número de muestras recibidas en cada área del Laboratorio de Bioseguridad

Durante el periodo de pasantía se analizaron 395 muestras. Del total de muestras, 351 (88.86 %) ingresaron al área de inmunología, 24 (6.70 %) muestras al área de aislamiento viral, y 20 (5 %) muestras al área de biología molecular (Figura 2).

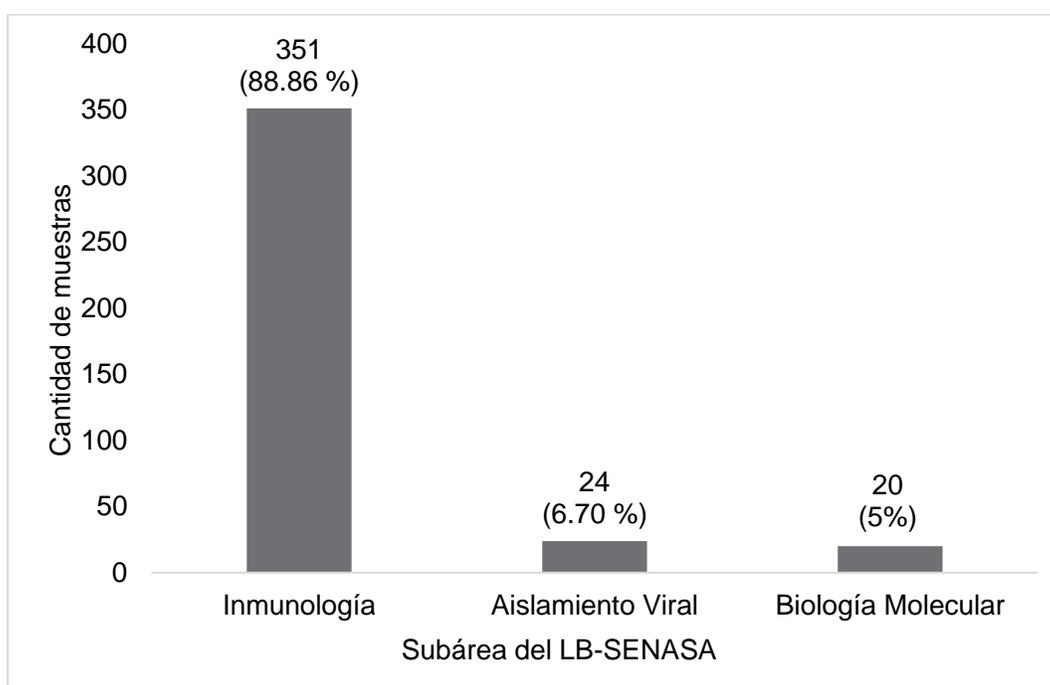


Figura 2.

Desglose según subárea de las 395 muestras analizadas en el Laboratorio de Bioseguridad, LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica, del 9 al 27 de enero 2023.

La mayor tendencia a remitir muestras serológicas podría estar relacionado a que los métodos inmunológicos suelen ser más asequibles y que las técnicas moleculares a pesar de ser más precisas y sensibles tienen un precio más elevado

(St John 2014). En la literatura se recomiendan las técnicas inmunológicas, en caso de requerir un diagnóstico rápido y rentable al tiempo, y se utilizan como una alternativa a los métodos moleculares (Mohamadian et al. 2021).

3.3.3 Ensayos realizados en el área de Inmunología del Laboratorio de Bioseguridad

En el área de Inmunología principalmente se recibieron muestras para ser evaluadas en ensayos tipo ELISA. También, se llevaron a cabo ensayos de inmunocromatografía para descartar Influenza Aviar e Inmunodifusión en Agar Gel para detección de AIE (Figura 3).

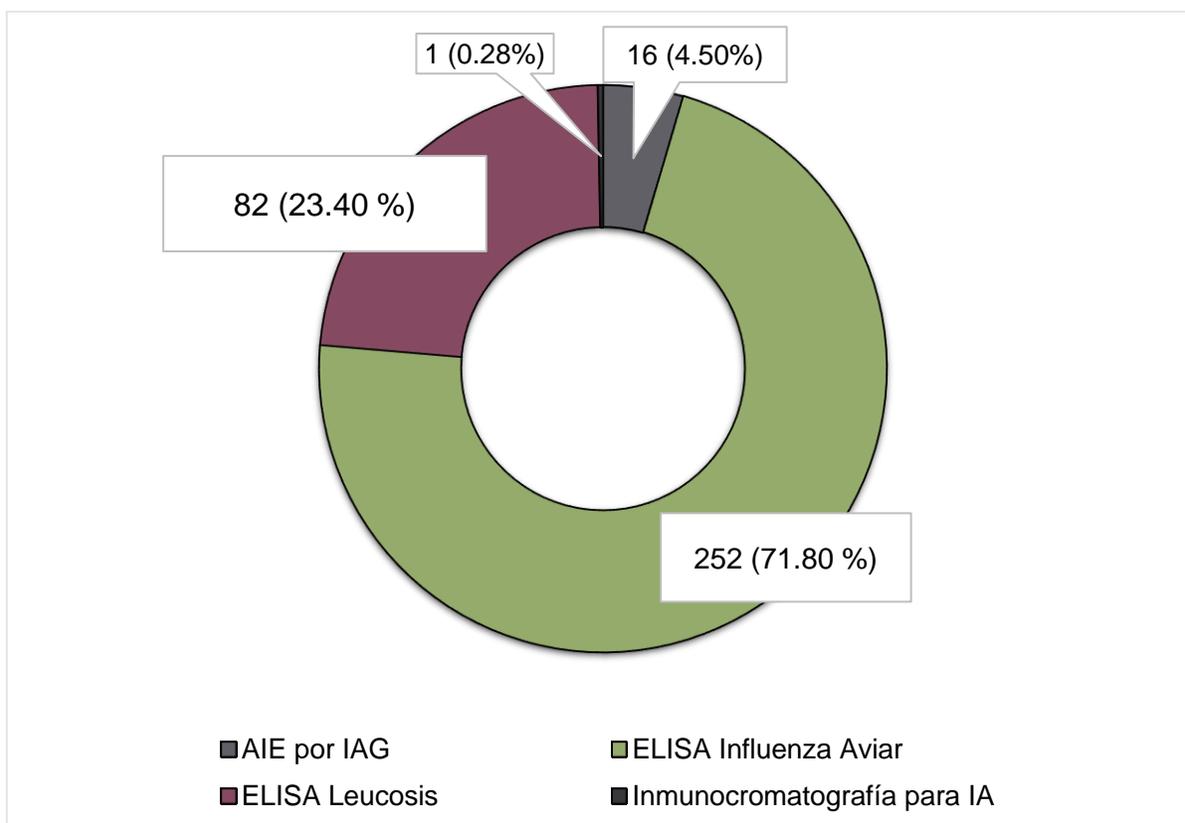


Figura 3.

Desglose de los 351 ensayos efectuados en el área de inmunología, Laboratorio de Bioseguridad, LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica, del 9 al 27 de enero 2023.

Se analizaron 82 muestras de bovinos para Leucosis bovina por el método de ELISA, de las cuales cuatro resultaron positivas (4.9 %). Tres de las muestras positivas eran hembras de 15 meses y una muestra de un bovino macho de 20 meses (Figura 4).

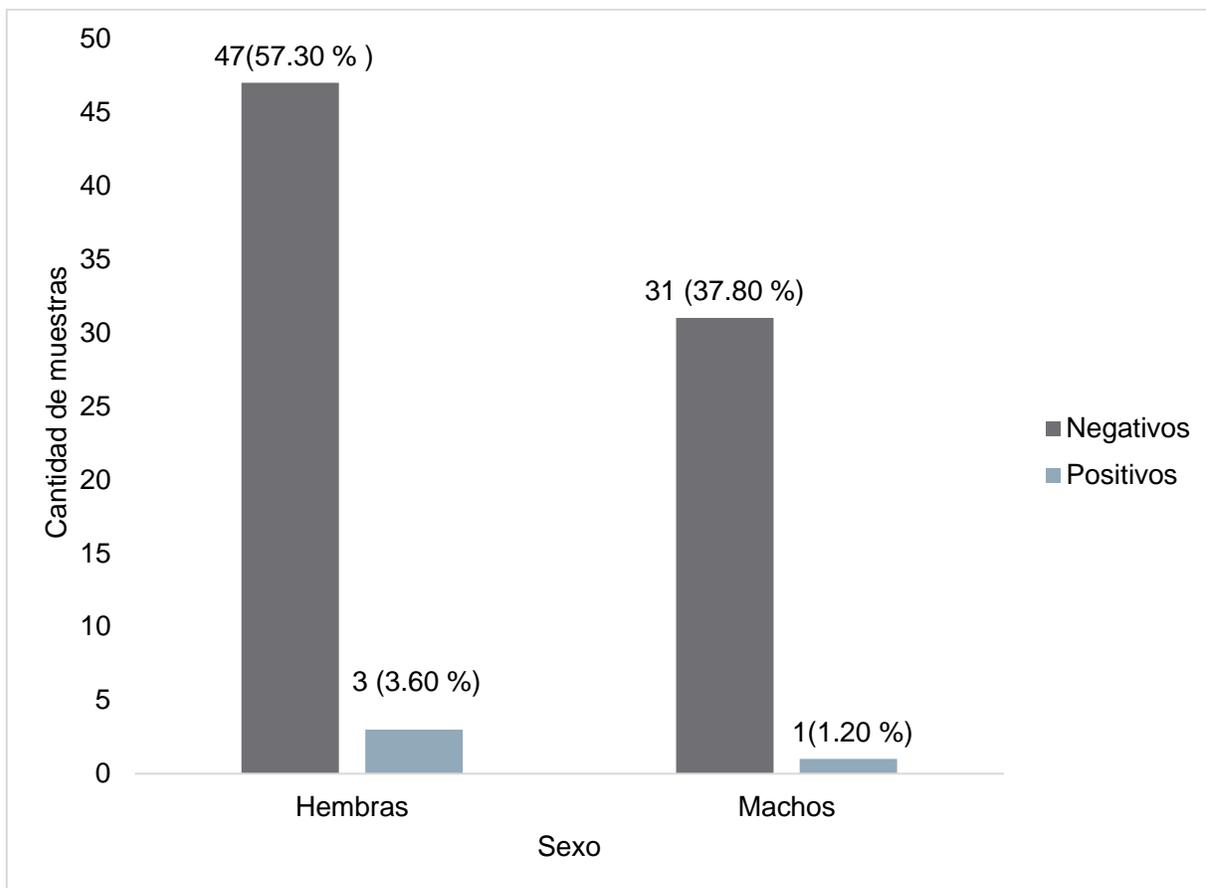


Figura 4.

Distribución según sexo y resultado de las muestras para diagnóstico de Leucosis Bovina, analizadas en el Laboratorio de Bioseguridad, LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica, del 9 al 27 de enero 2023.

En el 2019 Bolaños-Chaves reportó que en Costa Rica había 14.355 fincas productoras de leche, con un total de 173.433 cabezas de ganado, de las cuales el 93% de los animales eran hembras, esto podría coincidir con que principalmente las muestras remitidas al laboratorio en su mayoría fueron de hembras. Se estimó que un total de 66.420 vacas son seropositivas al virus de Leucosis, con base en la

seroprevalencia de un 41% a nivel nacional (Bolaños-Chaves 2019). La Leucosis Bovina Enzoótica es considerada una enfermedad endémica en Costa Rica. Actualmente el SENASA no cuenta con un programa oficial de control de esta enfermedad, pero sí brinda servicios de diagnóstico en el LANASEVE y sus laboratorios regionales, así como en el Laboratorio de Virología de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional (SENASA 2020).

Por otra parte, se recibieron 252 muestras de aves para el diagnóstico de Influenza Aviar por el método de ELISA. De total de muestras para Influenza Aviar se detectaron seis positivas (2.40 %) y dos sospechosas (0.80 %). En Costa Rica los primeros casos de Influenza Aviar se detectaron el 23 de enero de 2023, durante la ejecución de la pasantía. Fueron cuatro casos de Influenza Aviar tipo A, subtipo H5 en pelícanos de playa Cocles de Puerto Viejo de Talamanca, Limón (SENASA 2023).

A partir de la detección del primer caso SENASA adoptó medidas inmediatas, incrementando la vigilancia, prohibiendo las ferias y exhibiciones de aves, recordando a los productores reforzar las medidas de bioseguridad, entre otros. En este caso las muestras positivas y sospechosas por el método de ELISA se procedieron a amplificar por medio de la PCR para confirmar, y posteriormente realizar la secuenciación para brindar el reporte oficial por parte del personal de SENASA.

3.3.4 Ensayos realizados en el área de Aislamiento Viral del Laboratorio de Bioseguridad

En el área de aislamiento viral se inocularon un total de 24 huevos con muestras compuestas de grupos de cinco aves, de hisopados cloacales y traqueales con el fin de diagnosticar la presencia o ausencia del virus de Newcastle e Influenza Aviar. El aislamiento en huevos embrionados permite el diagnóstico virológico y es uno de los procedimientos recomendados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS 2010; Schweizer y Peterhans 2014). En este caso los resultados se reportaron negativos a la presencia de Newcastle e Influenza Aviar.

3.3.5 Ensayos realizados en el área de Biología Molecular del Laboratorio de Bioseguridad

Las muestras recibidas en el área de biología molecular principalmente se analizaron a través de PCR, también, se llevó a cabo la secuenciación por el método de Sanger y la extracción de ARN por el método de Tryzol (Figura 5).

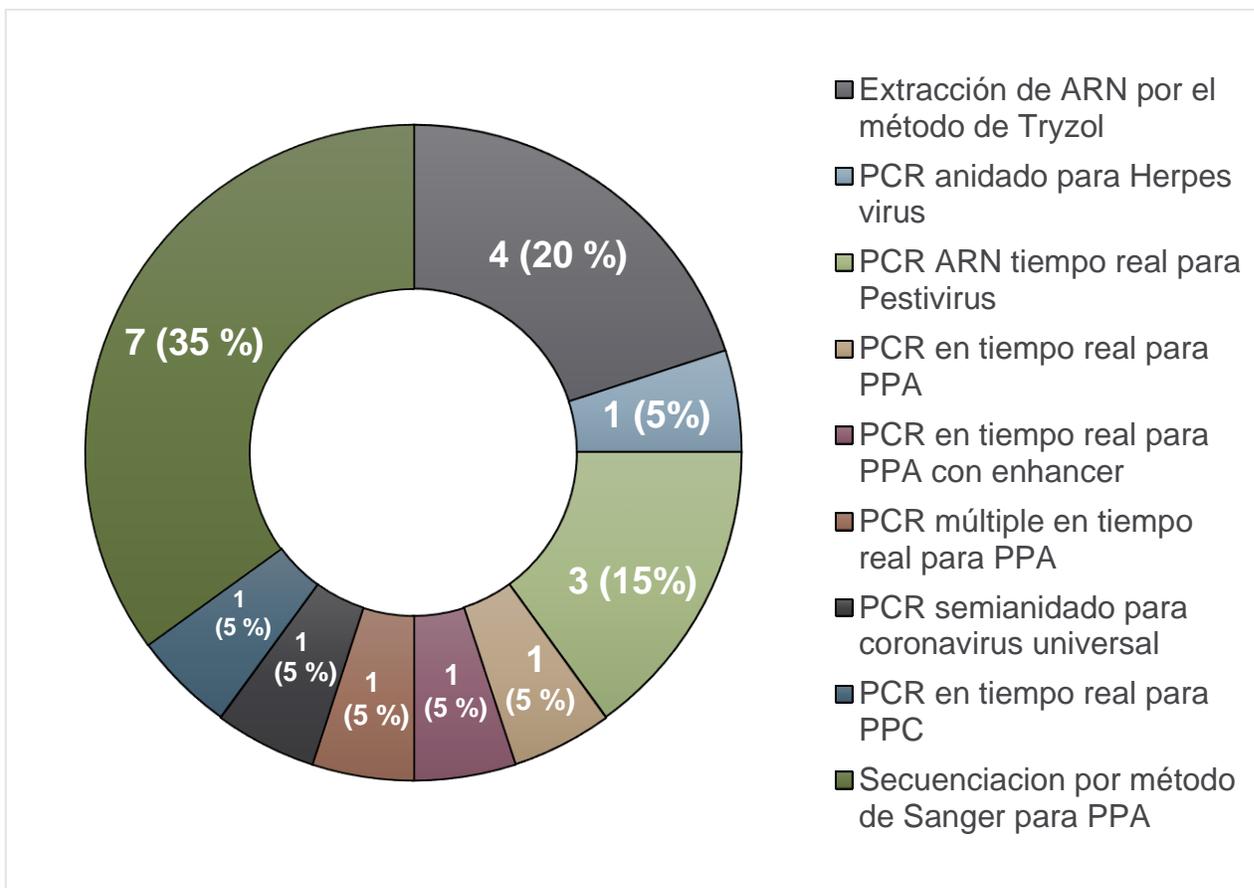


Figura 5.

Desglose de los 20 ensayos realizados en el área de biología molecular, Laboratorio de Bioseguridad, LANASEVE, SENASA, Heredia, Costa Rica, del 9 al 27 de enero 2023.

Durante la pasantía se implementó un protocolo de PCR en tiempo real para la determinación del virus Peste Porcina Africana (PPA), basado en el procedimiento de Tignon y colaboradores de 2011. Para el procedimiento se utilizó un control interno de β -actina de cerdos, el cual no se logró observar en los resultados. Las muestras que estaban a mayor concentración de la muestra control de PPA tuvieron valores de ciclo umbral (Ct), es decir, el número de ciclos en el que la señal fluorescente cruza

el umbral en un qPCR, más bajos y la muestra de menor concentración resultó negativa.

Se procedió a repetir el ensayo con menores concentraciones de sonda, de cebadores y con el uso de "*platinum enhancer*", los resultados llevaron a la decisión de elegir la concentración ideal de iniciadores, de sonda y con el uso de "*enhance*" como el método que permite la menor detección de copias y menor gasto de reactivos a nivel de las condiciones del laboratorio de Bioseguridad. Este ensayo de PCR en tiempo real mejorado y rigurosamente validado es una herramienta molecular sensible, confiable y rápida, para la vigilancia del virus de la PPA en cerdos (Tignon et al. 2011).

Por otra parte, se realizó la validación del método de PCR en tiempo real para la detección de Pestivirus. Los pestivirus son un grupo de virus pertenecientes a la familia Flaviviridae, que incluyen al virus de la diarrea viral bovina (DVB), al virus de la enfermedad de la frontera (BDV) y al virus de la peste porcina clásica (PPC) (Schweizer y Peterhans 2014). Durante la pasantía se detectó que el control de Pestivirus que se usaba cotidianamente en el LB-LANASEVE era de PPC y no de BDV.

Se procedió a amplificar diferentes diluciones del control positivo de PPC, con cuatro concentraciones diferentes de sonda, todo esto con el fin de determinar el mejor protocolo para la detección de PPC. El virus de la PPC forma parte de la lista de enfermedades de declaración obligatoria (Nº 34669-MAG), Costa Rica por ser un país reconocido ante la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) como libre

de PPC requiere realizar vigilancia activa y pasiva, de esto se encarga el SENASA (SENASA 2018).

3.2 Procesos relacionados a regencia veterinaria en CADIFAR

Durante el período de pasantía en CADIFAR se llevaron a cabo múltiples procedimientos técnicos que se necesitan para realizar una regencia en un establecimiento farmacéutico. Entre ellas, poner al día el registro de temperatura y humedad de los despachos de productos del primer trimestre del año. Se participó también en la auditoría interna de 5 S, auditorías de documentos y se llevó el registro al día de certificados de análisis de productos y fotografías de cada uno de los reacondicionamientos realizados en el laboratorio de CADIFAR.

3.2.1 Registros de temperatura y humedad de productos despachados de CADIFAR

De acuerdo con la legislación vigente, el regente es responsable de cuanto afecte la identidad, pureza y buen estado de los medicamentos que se elaboren, preparen, manipulen, mantengan y se suministren (SCIJ 1985). En particular en CADIFAR, al funcionar como bodega de almacenamiento y distribución, se debe velar por la calidad del producto farmacéutico en estas etapas de la cadena de suministro. Por lo cual cada producto debe almacenarse en las condiciones de almacenamiento especificadas y etiquetadas en la hoja de datos de información del producto o en el paquete del producto (SCIJ 2011a).

De acuerdo con la legislación, se lleva a cabo la capacitación y concientización del personal involucrado en las operaciones (SCIJ 2011a). Los choferes de reparto deben saber hacer uso de los “dataloggers” (que son instrumentos para monitorear y registrar las condiciones y parámetros ambientales) y llevar uno durante cada viaje, desde que se despacha el producto en la bodega hasta que se entrega al cliente.

Los “dataloggers” de CADIFAR envían información a un sistema en línea llamado TIVE, con la ubicación en tiempo real, y datos de temperatura y humedad de cada 10 minutos, desde que el producto farmacéutico sale de CADIFAR hasta que el viaje es finalizado. En caso de que algún parámetro se desvíe del rango óptimo, el sistema envía una alerta por correo electrónico, que la recibe la regente veterinaria de CADIFAR. Si hay exposición del producto más allá de los límites ambientales especificados durante un tiempo considerable, habrá generación de impurezas como resultado de la degradación del producto (Kumar y Jha 2017). Dichos productos de degradación no solo se consideran no deseados, sino que también pueden generar una reacción adversa para la salud del paciente (Kumar y Jha 2017).

Según el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.01.04:10 los fármacos deben almacenarse a una temperatura menor o igual a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y a una humedad menor o igual de $65\% \pm 5\%$ (SCIJ 2011a). De un total de 14.267 datos recibidos en el primer trimestre del año por el sistema TIVE, solo 148 datos se encontraron fuera del rango, esto representa un 1.03 %. De estas 148 desviaciones de temperatura, 139 (0.97 %) están por encima de 32°C , y 9 por debajo de los 15°C (0.06 %) (Figura 6).

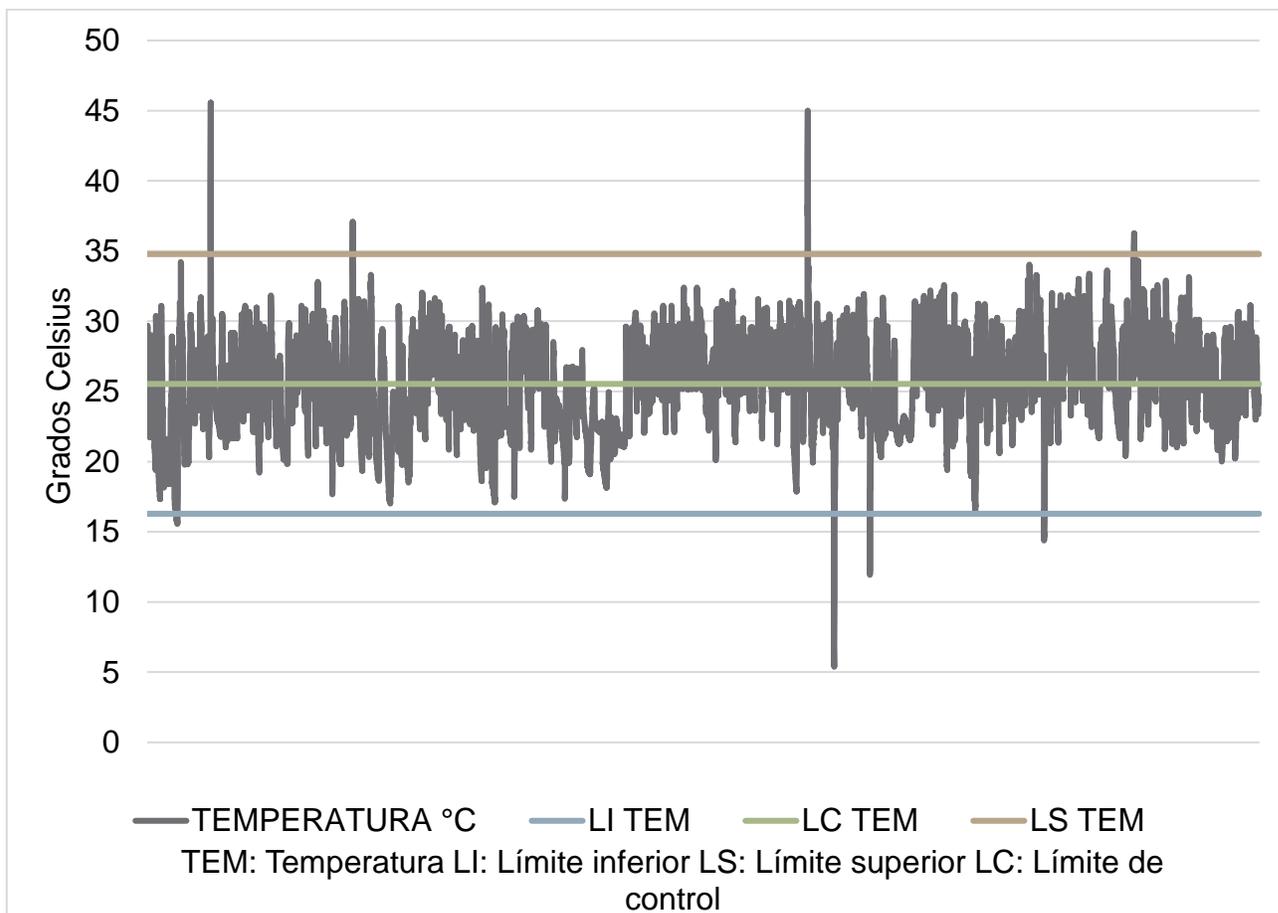


Figura 6.

Control de temperatura según 14.267 datos de temperatura de productos farmacológicos despachados por CADIFAR, Alajuela, Costa Rica, durante el primer trimestre de 2023.

Según el Reglamento de buenas prácticas de almacenamiento y distribución de medicamentos en droguerías N° 37700-S, las condiciones de almacenamiento son las recomendadas por el fabricante y declaradas en el etiquetado, basadas en estudios de estabilidad, que garantizan el mantenimiento de la calidad, la seguridad y eficacia, a través de toda la vida útil del producto, bajo las condiciones de la zona

climática adoptada por el Ministerio. Todos los productos de CADIFAR tienen estudios de estabilidad que les permiten exponerse hasta 32 ° C y 70% de humedad relativa.

Entre las razones que podrían justificar estas variaciones de temperatura en el transporte están: retraso inesperado en el transporte, temperatura ambiental elevada según la zona o la hora del día, que los productos se hayan mantenido en zonas calientes, un uso inadecuado de los ice pack o del sistema de enfriamiento de los camiones, que se haya colocado el “datalogger” a la par del ice pack, entre otros. El gráfico de control muestra la tendencia de los datos, y la mayor parte de los valores están uniformemente distribuidos dentro de los límites superior e inferior, es decir, un 98.96 % (14.119) de los datos están dentro del rango aceptable.

La calidad del producto farmacéutico depende en gran medida de los controles ambientales, por lo tanto, las variaciones de temperatura durante el almacenamiento y distribución deben gestionarse durante todo el proceso (Ge et al. 2012). Las variaciones de temperatura se pueden observar durante el transporte de la fabricación de materias primas, así como en la distribución de productos farmacéuticos terminados como en este caso. El parámetro ambiental más importante, que tiene un potencial significativo para afectar la calidad del producto farmacéutico es la temperatura (Kumar y Jha 2017). Si las variaciones de temperatura no se manejan sistemáticamente, habrá un impacto adverso en la calidad del producto (Van Den Berg et al. 2022).

Con respecto al control de humedad de los productos despachados desde CADIFAR hacia los clientes, del total de 14.267 datos obtenidos del primer trimestre

del año, 56 datos estaban fuera del rango de humedad óptima, es decir, un 0.40 % de desviación respecto al parámetro humedad relativa. Estos 56 datos contienen valores que van desde una desviación de apenas 70.10% hasta 79.10% de humedad relativa (Figura 7).

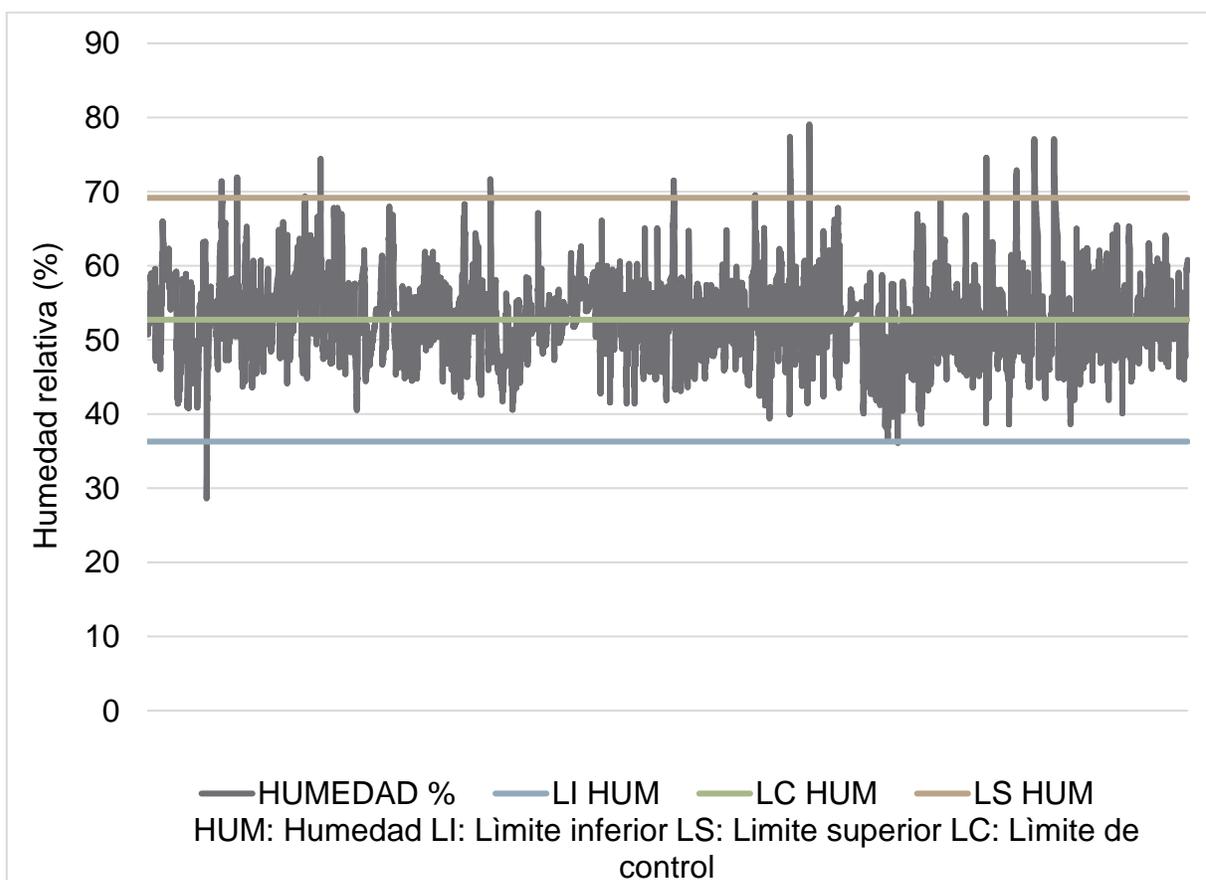


Figura 7.

Control de humedad relativa según 14.267 datos de productos farmacológicos despachados por CADIFAR, Alajuela, Costa Rica, durante el primer trimestre de 2023.

Entre las consecuencias que pueden ocurrir en los productos por cambios en la humedad, es que aumenten las impurezas, que se separen las capas de productos líquidos, que cambie el patrón de disolución, decoloración de productos, transformación de ingredientes degradados por oxidación, hidrólisis, descomposición, polimerización (Kumar y Jha 2017; Van Den Berg et al. 2022). Además, cuanto mayor sea el tiempo de exposición del producto a una temperatura o humedad relativa no especificada, mayor será el impacto en la calidad (Kumar y Jha 2017). Una deficiencia en el sistema de vigilancia y mantenimiento podría afectar las propiedades terapéuticas de los productos y provocar riesgos de calidad como falta de efecto o intoxicaciones (Kumar y Jha 2017).

La temperatura y la humedad relativa más allá del límite conducirán a la tasa de degradación del producto y al crecimiento microbiano (Kumar y Jha 2017). Este concepto es la base teórica de las guías farmacéuticas que brindan recomendaciones para condiciones de almacenamiento. Los organismos reguladores farmacéuticos esperan un cumplimiento estricto de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y las Buenas Prácticas de Distribución (BPD). Las BPM y BPD se consideran sinónimos de Sistema de calidad en el negocio farmacéutico (Kumar y Jha 2017).

Algunos elementos centrales del sistema de calidad respecto al control de condiciones ambientales con los que cuenta CADIFAR son: control de documentos y registros tanto virtuales como en el NAS (almacenamiento conectado a la red); control de desviaciones documentadas, aprobadas y evaluadas para determinar el impacto potencial en la calidad del producto; sistema de Manejo de Quejas del

Mercado con un procedimiento para recibir, registrar e investigar cada queja; gestión de retiradas para gestionar las retiradas o las mercancías devueltas al mercado.

El personal de control de calidad de CADIFAR es liderado por la regente y médico veterinaria Mariana Vargas, y todo el equipo vela para que se cumplan las condiciones de almacenamiento dentro de la bodega y durante la distribución de los productos. Esto forma parte de un enfoque holístico, porque se manejan las variaciones de temperatura desde el sitio de fabricación de la materia prima hasta las veterinarias minoristas de medicamentos para proteger la calidad del producto. Las consecuencias de la desviación de los límites de temperatura y humedad relativa deben ser estudiadas adecuadamente por el personal de control de calidad. No se puede descartar el riesgo, pero se puede minimizar mediante un sistema efectivo.

En este caso al realizar las investigaciones de los datos fuera del rango permitido, se evidenció que correspondían a datos que se tomaron después de haber sido entregado los productos a los clientes, pero que el viaje con el “datalogger” no había sido pausado. Por lo cual no se procede a realizar otro procedimiento, porque las condiciones ambientales óptimas y la calidad del producto farmacéutico no se vio afectada.

3.2.2 Auditorías por parte de entes oficializados

La regencia veterinaria en una industria farmacéutica implica velar porque se cumpla la legislación vigente y constantemente recibir auditorías de entes oficiales. Durante el período de la pasantía CADIFAR fue auditado por el SENASA en el área de Alimentos, la empresa fue evaluada bajo los criterios de la Guía de Inspección de

Buenas Prácticas de Manufactura de Productos destinados a la Alimentación Animal (SENASA 2021).

El inspector de SENASA revisa documentación, instalaciones, personal, control de plagas, flujo de producción, materias primas, empaque y etiquetado, almacenamiento, despacho, distribución, transporte, controles de calidad e inocuidad, trazabilidad, y manejo del medio ambiente (SENASA 2021). Algunos de los criterios de la Guía no aplicaban porque CADIFAR no fabrica, solo almacena producto terminado, por lo que protocolos de adición de ingredientes, protocolos de instalación de equipos para la producción y otros similares no fueron evaluados. El resultado de la auditoría fue conforme, ya que se tiene un cuidado riguroso de cumplir con las normativas estipuladas por la ley. Velar por el cumplimiento de ello es una tarea a cargo de la persona que ejerce la regencia veterinaria.

3.2.3 Manejo de productos controlados o sin registro sanitario

Como médicos veterinarios se debe velar por el resguardo de los productos controlados de Grupo I y II, esto implica almacenarlos en una jaula bajo llave. En caso de que ingresen o se despachen fármacos de Grupo I y II el procedimiento debe ser supervisado y revisado por la regente (SCIJ 1998). Hay una bitácora particular para el registro de ingresos y egresos de medicamentos grupo I y II, la bitácora lleva información del nombre comercial del medicamento, la presentación, la fecha, la orden de compra, el lote, el número de receta, cantidad de ingresos y egresos y el saldo. Con cada transacción el saldo total se debe ir modificando.

En el primer trimestre del año ingresaron a CADIFAR un total de 6.976 anticonceptivos y se despacharon 1742. Cada vez que un médico veterinario compra a CADIFAR un medicamento de Grupo II, debe enviar la Orden de Compra Oficial de Medicamentos de Uso Restringido correctamente completada, con la cantidad de producto a solicitar escrita en número y en letras, la presentación, nombre completo y la firma. La regente revisa la orden de compra y debe verificar en la base de datos de clientes que el médico veterinario tenga el Certificado Veterinario de Operación (CVO), y la regencia del establecimiento vigente.

La cantidad de producto despachado se debe anotar detalladamente en la bitácora de Ingresos y Egresos de Medicamentos Grupo I y II del Colegio de Médicos Veterinarios. Este procedimiento es conforme la normativa para la venta de medicamentos del Grupo II a farmacias y al público, este indica que las farmacias veterinarias comprarán los medicamentos veterinarios del Grupo II a las droguerías veterinarias mediante una orden de compra oficial confeccionada y controlada por el Departamento (SCIJ 2000; SCIJ 2008b). Una copia de la factura se la deja el médico que compró el producto, otra le pertenece al colegio y otra CADIFAR, que la almacena grapada junto a la orden de alisto. De acuerdo con el artículo 40 del decreto N° 28861-MAG queda prohibida la venta al público, de los medicamentos veterinarios del Grupo II sin la presentación de la respectiva receta (SCIJ 2000).

Por otra parte, los productos sin registro sanitario (PSRS) en Costa Rica, como el Masticalox (fármaco para uso intramamario en vacas con mastitis, compuesto por dos antibióticos y prednisolona) y el Hierro dextrano, únicamente pueden ser

alistados o manipulados bajo la supervisión de la regente, y cada ingreso y despacho se debe registrar en el Almacenamiento Conectado a la Red (NAS), y se debe redactar un reporte con fotografías como evidencia al SENASA.

Cada reporte de PSRS debe llevar información detallada acerca del país de destino, hora de salida, número de Documento Único Administrativo (DUA) que es el documento indispensable en una exportación, identificación de la unidad de transporte, número de marchamo del camión, número de marchamo marítimo en caso de que tenga, nombre del fármaco, cantidad de producto, lote, cantidad de tarimas, número de bultos completos e incompletos, el total de unidades y fotografías desde que el producto está en la bodega de CADIFAR, hasta que se ingresa al camión y el mismo se cierra con el marchamo, junto con fotografías de los datos y cédula del chofer.

Entre las tareas cotidianas de regencia es el llenado de las bitácoras (SCIJ 1998) en el caso de CADIFAR hay tres regencias, una para Fármacos, otra para Alimentos y una para el Laboratorio de reacondicionamiento de productos. En la bitácora la regente debe completar la fecha, hora de ingreso, actividades y movimientos realizados, hora de término, denotar cual es la última línea y firmar. La bitácora debe llevar anotadas eventualidades y desarrollo, recomendaciones y cualquier transgresión a las regulaciones (SCIJ 1998).

3.2.4 Control de plagas

Para cumplir con el Reglamento de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución de Medicamentos en Droguerías N° 37700-S (SCIJ 2013), se lleva un control y registro de plagas en CADIFAR. Se sigue el procedimiento operativo estándar de CADIFAR, que implica el cambio de trampas para ratones, cebaderos y limpieza de las lámparas ultravioleta en cada inspección, de forma quincenal. La fumigación se realiza una vez al mes de forma rutinaria o más de una vez al mes si fuese necesario.

Durante las actividades de control de plagas la empresa contratada debe revisar los dispositivos tanto de la barrera interna como la externa. En caso de realizar hallazgos importantes que identifiquen una situación de riesgo, se deben tomar acciones que eliminen el problema, y la regente debe ser informada en forma inmediata. La regente también es la encargada de archivar el registro de cada una de las visitas del proveedor de control de plagas, además, debe verificar que se complete el registro de control de plagas en cada visita.

Durante el procedimiento quincenal rutinario la regente veterinaria o quien ella decida poner a cargo, debe acompañar al personal de la empresa de control de plagas para velar que el procedimiento se cumpla tal cual está estipulado. Durante el período de la pasantía se recibieron tres visitas rutinarias de la empresa Rentokil y en ninguna se encontró algún hallazgo significativo o fuera de lo normal.

De acuerdo con la literatura, el monitoreo debe incluir la búsqueda de señales de infestación de plagas como excrementos, señales de roce o marcas de

mordedura, pelo, plumas u otros signos (Apaza et al. 2015). Además, no se debe permitir plagas en ningún área, y en caso de hallar un problema se deberán tomar medidas efectivas para eliminarlas o para evitar su generación (Apaza et al. 2015).

3.2.5. Gestión de otros procesos de regencia

Durante el período de pasantía se ejecutó una auditoría interna de 5 S. La metodología 5 S es una técnica de origen japones, cuyo objetivo es generar espacios de trabajo organizados, limpios y productivos mediante la clasificación, organización, limpieza, estandarización y mantenimiento de todo lo anterior (Ávila y Londoño 2014).

La auditoría de 5 S en CADIFAR implicó obtener un registro fotográfico de cada área de la empresa en la que se fuese hallada alguna no conformidad, según los parámetros de las 5 S. Cada área tiene un puntaje asignado y por cada no conformidad se procedió a rebajar un punto. Todas las no conformidades y recomendaciones de esta auditoría fueron expuestas frente a todo el personal de la empresa y a partir de los resultados se implementaron medidas como una hoja de tareas diarias con un operario asignado para ejecutarla y un espacio para colocar la firma cuando la tarea sea finalizada.

Implementar la metodología 5 S en la industria farmacéutica mejora la productividad, la seguridad, el clima laboral, la calidad, la eficiencia, y la competitividad de la organización (Ávila y Londoño 2014). El objetivo de la metodología 5 S es la mejora continua a nivel organizacional, permitiendo una

reducción en los accidentes de trabajo, mejora de la seguridad y el orden, reducción de costos, mejora en la calidad del trabajo y un aumento en la satisfacción del personal (Ávila y Londoño 2014).

Por otra parte, también se realizaron dos auditorías de documentos, cada documento debe tener una fecha de aprobado asignada, y un período de vigencia que implica volver a revisarlo y actualizar o modificar en caso de ser necesario. La auditoría documental es una herramienta importante para verificar que el sistema cumple con los requisitos establecidos por el RTCA de BPM (Rodríguez y Zelaya 2021). Durante la auditoría, se debe evaluar que los documentos estén actualizados, sean precisos, estén completos y sean apropiados para su uso (Rodríguez y Zelaya 2021).

Por otra parte, se elaboró un instructivo de operación detallado de los pasos para utilizar la codificadora del cuarto de reacondicionamiento correctamente, siguiendo las normativas para la elaboración de documentos del RTCA lo cual coincide con lo descrito en la literatura para la elaboración de productos siguiendo el Sistema de Gestión de Calidad (Rodríguez y Zelaya 2021). Según las guías de BPA y BPD todo procedimiento debe ser escrito de forma objetiva, clara y precisa, sin subjetividades, estando al alcance de la persona que ejecutará la actividad (SCIJ 2019).

Otra tarea, fue mantener el registro de certificados de análisis de productos actualizado en la base de datos. De acuerdo con el RTCA 65.05.51:08 estos certificados, son documentos emitidos por el laboratorio de control de calidad del

fabricante u otro oficialmente autorizado, que certifica los resultados obtenidos del análisis de calidad de un lote específico (SCIJ 2011b).

3.3 Procesos relacionados al Sistema de Gestión de Calidad en CADIFAR

Se analizaron un total de 8086 facturas del primer trimestre del año a través de las cuales se obtuvieron indicadores de no conformidades. Se despacharon 2.400 facturas de productos veterinarios a nivel nacional y 1106 facturas de productos para exportación, se analizó la totalidad de las facturas para determinar las líneas de productos más vendidas en el país y a nivel internacional. Asimismo, se redactaron 26 quejas dirigidas a diversos proveedores de productos veterinarios y se determinaron las causas de quejas más frecuentes.

3.3.1 Indicadores de no conformidades en el alisto de facturas

Se alistaron un total de 8086 facturas a nivel local en el primer trimestre del año, y se cometieron un total de 102 (1.26 %) errores de alisto, esto significa que se alistaron correctamente 98.74 % (7984) del total de facturas. El error de alisto más frecuente fue el llenado correcto de documentos, seguido de no escanear el QR. Los otros errores entran en las siguientes categorías: faltante o sobrante de tiquetes o de productos, o el alisto de otro lote o producto (Figura 8).

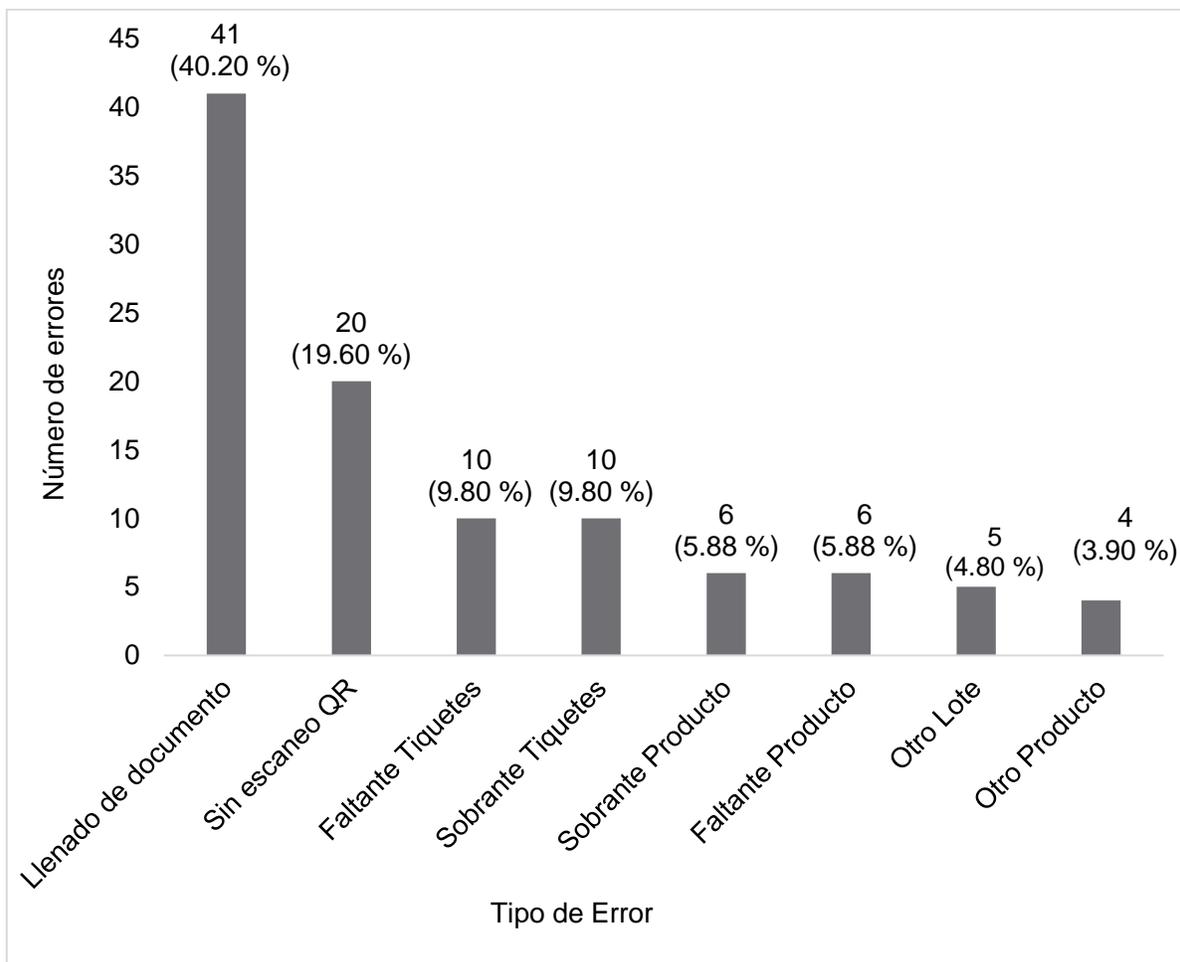


Figura 8.

Distribución de los 102 errores en las órdenes de alisto a nivel local detectadas en la empresa CADIFAR, Alajuela, Costa Rica durante el primer trimestre del año 2023.

La importancia de dar seguimiento y detectar no conformidades en el alisto de facturas se justifica con la trazabilidad. La trazabilidad de los medicamentos es muy importante en la búsqueda para garantizar la seguridad en los fármacos que se consumen (Herrera-Monzón 2020). De acuerdo con las BPAD del Reglamento N° 37700-S las industrias farmacéuticas deben contar con procedimientos de

trazabilidad o rastreabilidad, que es la capacidad para reproducir el historial de movimientos y localizaciones de un lote de un medicamento mediante un sistema documental de seguimiento, esto según el inciso 4.40 (SCIJ 2013).

Las leyes de trazabilidad para los medicamentos son una herramienta importante para garantizar la seguridad y la integridad de los productos farmacéuticos a medida que pasan a través de la cadena de distribución (Herrera-Monzón 2020). Las órdenes de alisto de cada factura en CADIFAR, llevan un registro de datos que permite ejecutar correctamente la trazabilidad y movimiento de los productos.

Cada orden de alisto debe llevar el nombre del fármaco, presentación, lote, fecha de expiración, número SAP (consiste en un número que brinda un sistema informático de planificación empresarial), así también, las firmas de quienes manipulan los productos durante el alisto, firma del auditor de calidad, fecha, hora y cada error detectado en cualquier punto del alisto se registra. Al final los datos deben ser consistentes y coincidir con las existencias en inventario.

3.3.2 Producto veterinario más despachado a nivel nacional e internacional

Se alistaron 2400 facturas de productos veterinarios a nivel nacional en el primer trimestre del año, y se despacharon 101 tipos de productos y 73.448 unidades en total, distribuidos en 12 líneas: analgésicos antiinflamatorios, antibióticos, anticonceptivos, antifúngicos, cicatrizantes, desparasitantes, ectoparasiticidas, fluidoterápicos, productos de higiene, protectores gástricos, tópicos y aerosoles,

vitaminas y minerales. La línea de producto más vendida por CADIFAR en el primer trimestre del año a nivel nacional fueron los desparasitantes (Figura 9).

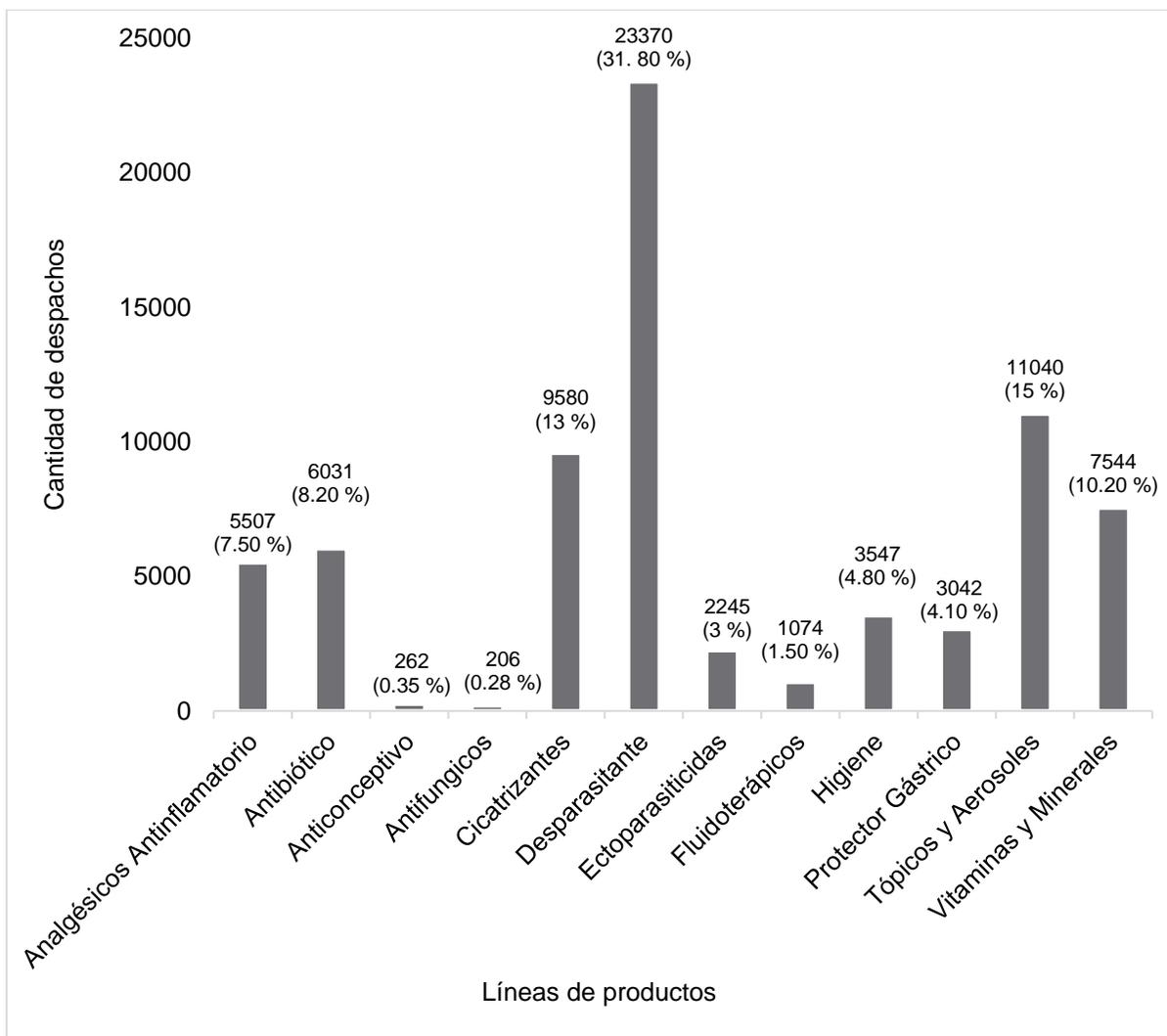


Figura 9.

Productos veterinarios despachados a nivel nacional según información de 2400 facturas con un total de 73.448 productos en CADIFAR, Alajuela, Costa Rica en el primer trimestre del 2023

Con respecto a los desparasitantes, el producto más vendido fue la Pramectina Canina, seguido de Pramectina Equina, Ivermectina al 1% e Ivermectina

al 3.15%. De un total de 23370 desparasitantes vendidos, estos cuatro representan el 51.50 % del total de ventas de productos desparasitantes (Figura 10).

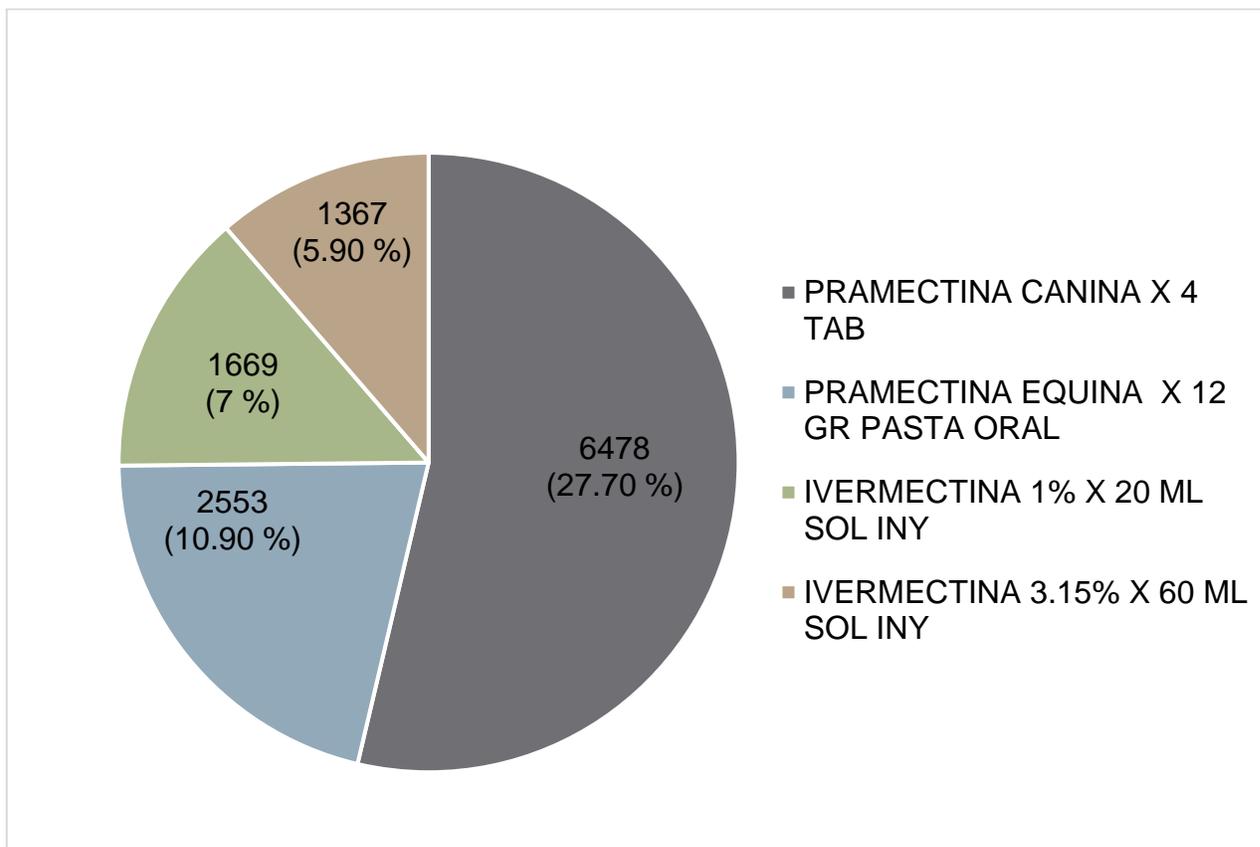


Figura 10.

Distribución de los cuatro desparasitantes más vendidos a nivel nacional, siendo el 51.50 % de 23.370 productos antiparasitarios despachados por CADIFAR, Alajuela, Costa Rica, en el primer trimestre del 2023

Por otra parte, se alistaron 1106 facturas de productos veterinarios para exportación en el primer trimestre del año, y se despacharon un total de 371.195 productos distribuidos en 12 líneas. La línea de productos más despachados a nivel

internacional fueron también los desparasitantes, representando un 33% de las ventas totales, y en segundo lugar los antibióticos con un 26.6 % (Figura 11).

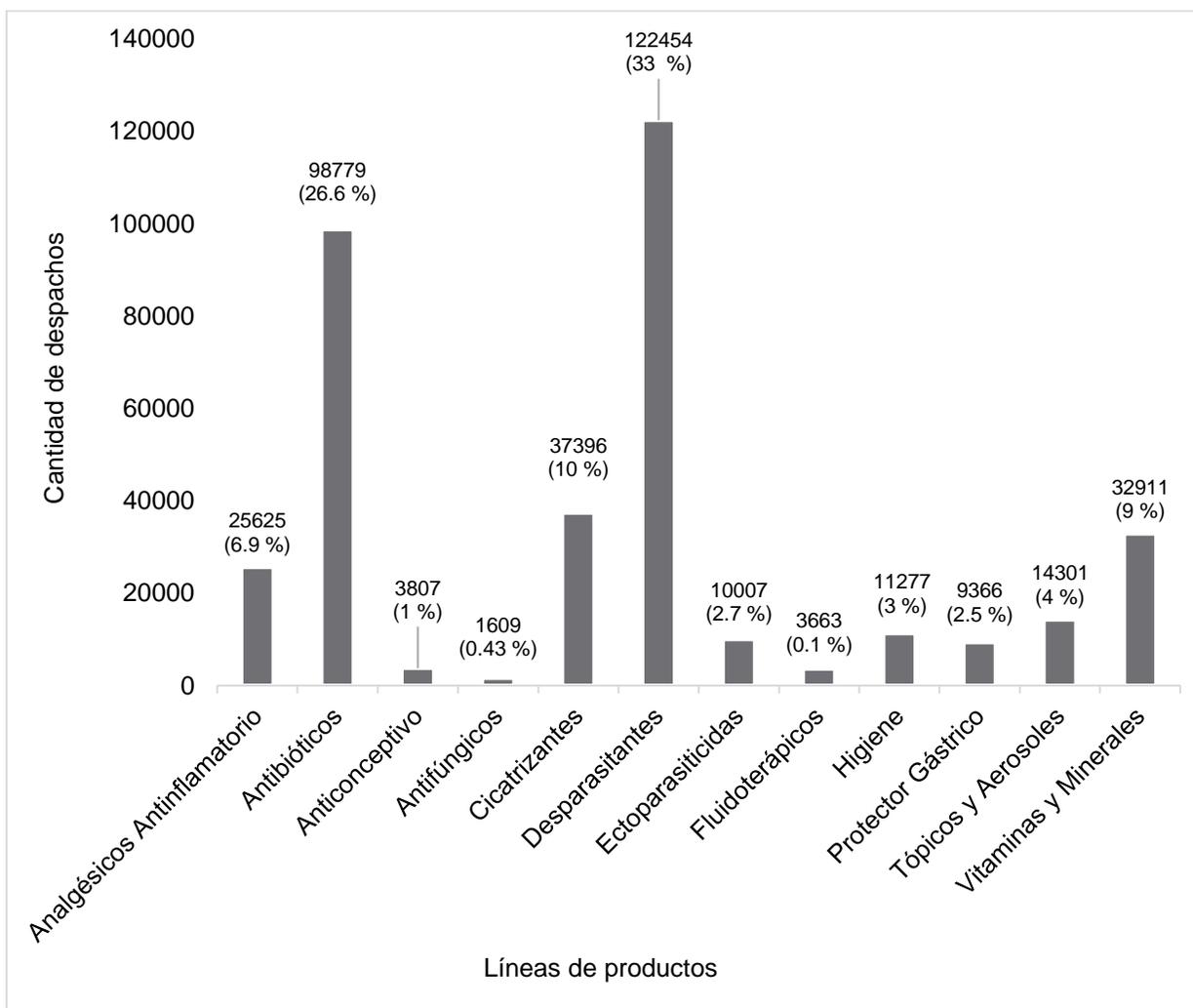


Figura 11.

Productos veterinarios despachados a nivel internacional según información de 1108 facturas para un total de 371.195 productos, CADIFAR, Alajuela, Costa Rica en el primer trimestre del 2023.

Los cuatro desparasitantes más exportados coinciden también con los más vendidos a nivel nacional, del total de ventas de la línea de desparasitantes estos cuatro productos representan un 22.60 % (Figura 12).

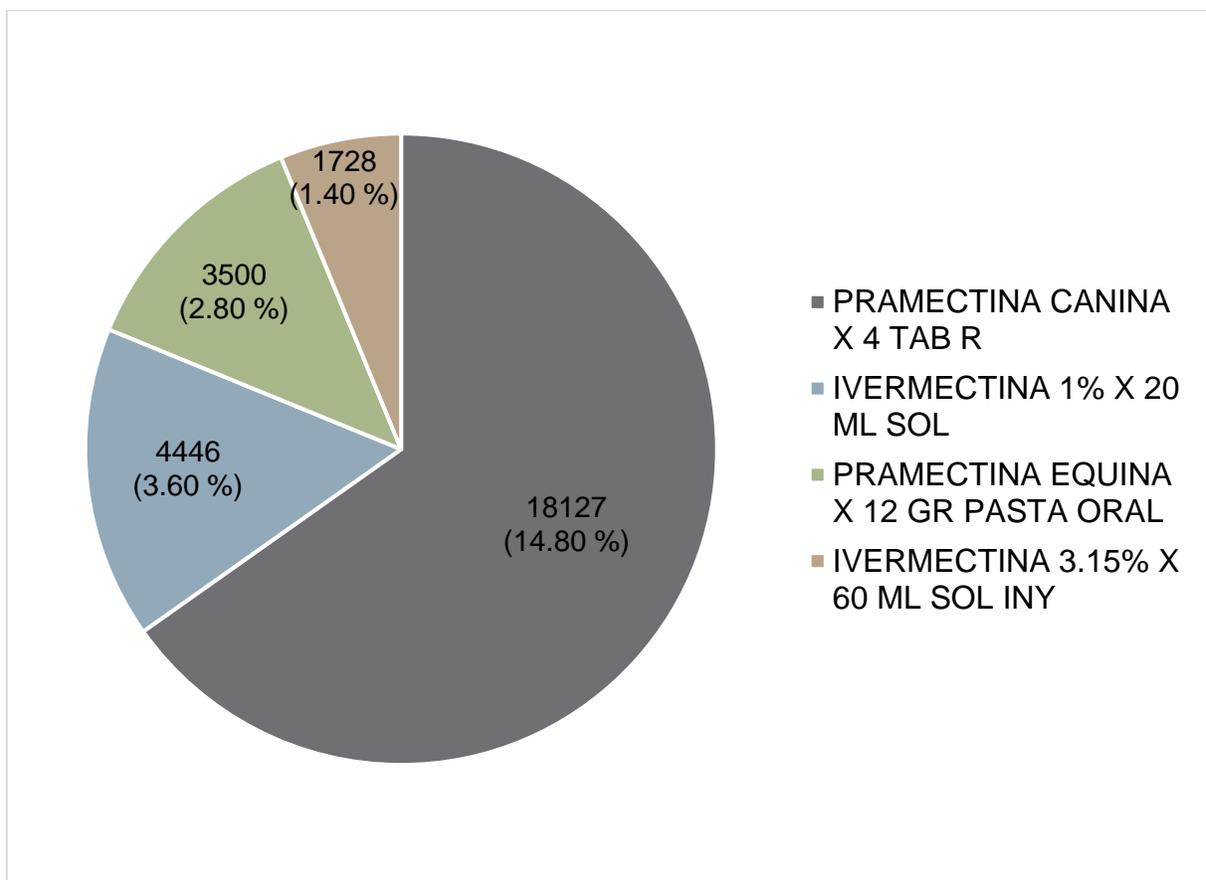


Figura 12.

Distribución de los cuatro desparasitantes más vendidos a nivel internacional, siendo el 22.60 % de 122.454 productos antiparasitarios despachados por CADIFAR, Alajuela, Costa Rica, en el primer trimestre del 2023

Los resultados son consistentes en cuanto a la literatura, ya que la ivermectina (IVM) es el endectocida más utilizado en animales (Sharun et al. 2019). La IVM fue el

primer antihelmíntico de lactona macrocíclica que se introdujo en el uso veterinario, y fue obtenida de un actinomiceto (Sharun et al. 2019). Se considera un fármaco extraordinario debido a su actividad antiparasitaria de amplio espectro contra ectoparásitos y endoparásitos y tiene múltiples aplicaciones incluso como antimicrobiano y para el tratamiento de infecciones virales (Mudatsir et al. 2020).

Durante la pandemia su popularidad se incrementó porque se propuso como terapia contra la COVID-19 en humanos (Barrera 2022). En América Latina, la IVM se usa ampliamente para controlar las infestaciones de nematodos y garrapatas en perros (Sharun et al. 2019; Daniele et al. 2021). El espectro de actividad de la IVM se expande cada año, lo que la convierte en una de las drogas más útiles descubiertas (Sharun et al. 2019). Se han desarrollado diferentes formulaciones que facilitan diferentes vías de administración y permiten el desarrollo de diferentes combinaciones con otros antiparasitarios para mejorar el espectro de actividad (Velho et al. 2022). En este caso la Pramectina que es de los productos más vendidos a nivel nacional e internacional por CADIFAR está compuesta por IVM con praziquantel (PZQ).

La IMV ha sido aprobada para su uso en caballos, burros, bovinos, ovinos y porcinos con fines ectoparasiticidas y nematicidas. PZQ se usa en medicina veterinaria contra varios cestodos y trematodos en caballos, ovejas, perros y gatos. Los comprimidos orales de IVM más PZQ disponibles comercialmente están autorizados para su uso contra helmintos gastrointestinales, trematodos hepáticos, gusanos nasales, sarna, piojos y garrapatas.

La combinación de los fármacos muestra actividad contra muchos endoparásitos y ectoparásitos (Canbar et al. 2023). Se ha demostrado que la administración de una pasta oral de IVM más PZQ en caballos no causa efectos negativos significativos en los hemogramas y parámetros bioquímicos de rutina, y la combinación puede considerarse segura incluso durante la preñez de la yegua (Canbar et al. 2023).

La formulación combinada de IMV y PZQ puede ser preferida en el tratamiento y prevención de enfermedades causadas por parásitos susceptibles en perros, debido a que no se ha determinado interacción farmacocinética entre ambos principios activos (Özdemir et al. 2019). La IVM es excepcionalmente segura para los mamíferos. Sin embargo, no se debe usar en razas de perros Collie y pastores australianos, ya que podrían sufrir de una neurointoxicación (Özdemir et al. 2019).

El único problema con la IVM es que se han reportado casos de resistencia, debido a su uso intensivo por varios años (Sharun et al. 2019). La resistencia ha surgido como un problema importante que limita sus usos terapéuticos y es motivo de creciente preocupación; los mecanismos de esta resistencia aún no se han establecido, a pesar de que diferentes investigadores han propuesto múltiples hipótesis (Martin et al. 2021). El uso controlado, bajo prescripción estricta de un médico veterinario puede ayudar a disminuir la fuerte presión selectiva que se ejerce sobre los parásitos con el uso excesivo de IVM (Anziani et al. 2006).

3.3.3 Frecuencia de no conformidades hacia los proveedores

En el primer trimestre del 2023 se redactaron un total de 26 no conformidades dirigidas a proveedores de productos veterinarios, entre las causas estaban: estuches arrugados, estuches dañados, bolsas rotas, faltantes, sobrantes, producto sedimentado, entre otros. La queja más frecuente fue de estuche arrugado dentro de la categoría de la calidad de empaque, debido a que algunos proveedores al momento de alistar las tarimas sobreponen cajas con más peso de lo que se recomienda, o se colocan productos más pesados por encima de productos más livianos, lo que provoca que los estuches en cajas inferiores se arruguen (Cuadro 1).

Cuadro 1.

Desglose de las 26 no conformidades presentadas a proveedores de CADIFAR, Alajuela, Costa Rica durante el primer trimestre del 2023.

Clasificación según tipo de queja y descripción	
Calidad de Empaque	19 (73 %)
Bolsas rotas	1
Cajas arrugadas por peso encima	1
Codificado mal posicionado	1
Estuches arrugados	5
Unidad dañada	2
Defecto de planta	2 (7.70 %)
Sedimentado	2
Diferencia de Inventario	4 (15.44 %)
Faltante	2
Sobrantes	1
Unidad vacía, sin producto adentro	1
Otros	1 (3.85 %)
Lote diferente a packing list	1
Total general de quejas presentadas	26

La regente es la encargada de revisar regularmente los registros de reclamos o quejas, con el fin de buscar indicios de problemas específicos o recurrentes relacionados con el almacenamiento o distribución que requieran una atención especial. Además, se encarga de notificar al laboratorio fabricante o a su representante legal los reclamos correspondientes, y darles seguimiento hasta la resolución del caso según el Artículo 19 (SCIJ 2013).

Aproximadamente más del 50% del total de los medicamentos veterinarios que se almacenan y distribuyen en CADIFAR, son importados. Por ende, la tarea más relevante del equipo de Calidad en CADIFAR es verificar que el medicamento, empaque, y prospecto sea correcto. Se debe verificar el arte, los registros sanitarios, la presentación, lote, cantidad, número de tarimas y que cada uno de los datos coincida con la orden de compra. Y se debe guardar una muestra de retención de cada lote por hasta dos años después de la fecha de vencimiento (SCIJ 2008c).

3.3.4 Gestión de otros procesos de calidad

Parte de las responsabilidades del Departamento de Calidad de CADIFAR según el RTCA 11/.03.42:07, es asegurar la capacitación continua del personal (SCIJ 2014), en este caso como pasante fueron recibidas seis capacitaciones entre ellas; Salud Ocupacional, Buenas Prácticas de Manufactura y Almacenamiento y Distribución de una Droguería, 5S en CADIFAR, Control y Registros de plagas en CADIFAR, Proceso de reacondicionamiento de producto terminado, Recepción de Mercancías en CADIFAR y Procedimiento de Alisto Local. Cada capacitación fue

presentada por personal de CADIFAR, se analizaba y finalmente se evaluaba mediante un examen escrito corto.

4. CONCLUSIONES

4.1 Se logró fortalecer el conocimiento teórico-práctico en técnicas de laboratorio de diagnóstico inmunológico y molecular y mejorar las habilidades en el procesamiento de muestras biológicas, integrando tanto los conocimientos adquiridos a lo largo de la carrera con los nuevos aprendizajes obtenidos durante la pasantía.

4.2 Se adquirieron y reforzaron conocimientos en pruebas de diagnóstico para la detección de enfermedades infecciosas mediante la realización de la pasantía en el Laboratorio de Bioseguridad del Laboratorio Nacional de Salud Animal.

4.3 Se incrementaron los conocimientos sobre los procedimientos técnicos que se necesitan para realizar una regencia en un establecimiento farmacéutico, evidenciando que es un campo altamente regulado y requiere un conocimiento profundo de la legislación y las regulaciones, esto es relevante para garantizar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos veterinarios y evitar consecuencias graves para la salud animal y humana, así como para el medio ambiente, la reputación y la viabilidad financiera de la empresa.

5. RECOMENDACIONES

5.1 El médico veterinario que trabaja en laboratorio debe mantenerse actualizado continuamente acerca de nuevos métodos diagnósticos, y asesorarse acerca del procedimiento correcto para analizar las muestras.

5.2 A los estudiantes de medicina veterinaria se recomienda que durante la formación académica puedan adentrar en el conocimiento de Sistemas de Gestión de Calidad.

5.3 Los médicos veterinarios que trabajan en regencia veterinaria farmacéutica deben conocer a detalle la legislación vigente y los reglamentos que delimitan su actuar.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar-Camacho L. 2017. Análisis de los asuntos regulatorios: un estudio de la salud animal en Costa Rica. San José, CR.: Tesis (Licenciatura) ULACIT.
- Anziani OS, Caffè G, Salomone J, Romanutti J. 2006. Probable resistencia de *Parascaris equorum* a la ivermectina en potrillos. Anuario de una Jornada Difusión Científica; 2006 Nov. 9. EEA Rafaela. Producción Animal, Sanidad. Argentina, Las Peñas, Córdoba; 2006. p. 1-2.
- Apaza P, Chávez JP, Georgina A, Herrera C. 2015. Logística de almacenamiento de materia prima en la industria farmacéutica. Rev. Cs. Farm. y Bioq [Internet]. [citado el 1 de abril de 2023]; 3 (1): 101-113. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S231002652015000100011&lng=es&tlng=es.
- Ávila CC, Londoño ME. 2014. Beneficios que conlleva la Implementación de un Modelo 5 S en la industria farmacéutica. Corp. Tec. Bogotá. [Internet]. [citado el 1 de abril de 2023]; 3 (1): 1-16.
- Baron M D, Iqbal M, Nair V. 2018. Recent advances in viral vectors in veterinary vaccinology. Curr Opin Virol. [Internet]. [citado el 06 de julio de 2022]; 29 (1): 1- 7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477122/>

Barrera LP. 2022. Controversias tecnocientíficas en Ecuador: una mirada a la efectividad de la ivermectina como tratamiento y prevención de la COVID-19. Quito, Ecuador: Tesina (Especialización). Flacso Ecuador.

Bartlett J, Stirling D. 2003. A short history of the polymerase chain reaction. *Methods Mol Biol* [Internet]. [citado el 04 de julio de 2022]; 226 (1): 3-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958470/> doi: 10.1385/1-59259-384-4:3.

Betancourt A, de la Noval N, Roque E, Lobo E, Losada Y, Frías M T, Obret Y. 2014. Sistema de gestión de la calidad en laboratorios de diagnóstico veterinario. *Rev. Salud Anim.* [Internet]. [citado el 21 de julio de 2022]; 36 (3), 189-195. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253570X2014000300008

Bolaños-Chaves, AM. 2019. Comparación entre inmunodifusión en gel de agar y Western blot como métodos de diagnóstico serológico para la detección del virus de la Leucosis Enzoótica Bovina en sueros de la zona de Zarcero, Costa Rica. Alajuela, C.R.: Tesis (Especialización). Universidad Nacional De La Plata.

Camus-Melinda S, Flatland B, Freeman K P, Cruz-Cardona J A. 2015. ASVCP quality assurance guidelines: external quality assessment and comparative testing for reference and in-clinic laboratories. *Vet. Clin. Pathol.* [Internet]. [citado el 21 de julio de 2022]; 44 (4), 477-492. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vcp.12299>

- Canbar R, Uslu M, Arslan MS, Yazar E. 2023. Effect of combined application of ivermectin and praziquantel on oxidative stress and selected biochemical parameters in sheep. *Eurasian J Vet Sci* [Internet]. [citado el 2 de abril de 2023]; 39 (1): 25-29. Disponible en: DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2023.395
- Carter CN, Smith JL. 2021. A proposal to leverage high-quality veterinary diagnostic laboratory large data streams for animal health, public health, and One Health. *J. Vet. Diagn.* [Internet]. [citado el 06 de julio de 2022]; 33 (3): 399-409. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33769139/doi:10.1177/10406387211003088>
- Colegio de Médicos Veterinarios de Costa Rica [Internet]. c2023. Colegio de Médicos Veterinarios de Costa Rica; [citado el 31 de enero de 2023]. Disponible en: <https://colegioveterinarios.or.cr/Incorporacion.html>
- Coppo J, Mussart N. 2016. Apoyatura bioquímica al diagnóstico veterinario: casuística registrada tras 25 años de funcionamiento de un servicio de análisis clínicos. *Rev. Vet.* [Internet]. [citado el 04 de julio de 2022]; 10 (1), 34-41. Disponible en: <https://revistas.unne.edu.ar/index.php/vet/article/view/668>
- Daniele M, Dadé Álvarez J, Reynaldi F, Errecalde JO, Rodríguez-Vivas RI. 2021. Current status of resistance to ivermectin in *Rhipicephalus sanguineus sensu stricto* infesting dogs in three provinces in Argentina. *Vet. Parasitol* [Internet]. [citado el 2 de abril de 2023]; 26 (1): 100624. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2021.100624>

Day M, Schultz R. 2010. Veterinary Immunology-Principles and Practice. Florida: CRC Press. 130 p.

Entrican G, Lunney K, Wattedegera R, Mwangi W, Hope C, Hammond A. 2020. The Veterinary Immunological Toolbox: Past, Present, and Future. *Front. Immunol.*[Internet]. [citado el 05 de julio de 2022]; 11(1): 16-51. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01651/full/https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01651>

Fox JG. 2015. Laboratory animal medicine. Massachusetts: Academic Press. 1746 p.

Gallo C. 2014. Manual de diagnóstico con énfasis en laboratorio clínico veterinario. Managua, Nicaragua: Tesis (Licenciatura). Universidad Nacional Agraria.

Ge W, Lai H, Qi M, Cui L. 2012. Design of temperature and humidity monitoring terminal system based on Android. *3rd Inf. Sci. Eng* [Internet]. [citado el 1 de abril de 2023]; 1 (1): pp. 98-100. Disponible en: <https://doi.org/10.1109/ICSSEM.2012.6340776>.

Gutiérrez-García J. 2010. Laboratory medicine and the identity change of veterinary medicine in Spain at the turn of the twentieth century. *Dynamis* [Internet]. [citado el 28 de junio de 2022]; 30 (1): 239-260. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021195362010000100010&lng=es&tlng=en

Herrera-Monzón L. 2020. Análisis del modelo de trazabilidad de medicamentos en el mercado farmacéutico privado costarricense. San José, C.R.: Tesis (Maestría) ULACIT.

Jardon-Herrera SG, Bouda J, García Escamilla RM, García Ortuño, LE, Lima Melo A, Mondragón Vargas RL, Quiroz Rocha G, Ramírez G, Ruiz Skewes H. 2003. Manual de Práctica de Patología Clínica. México (DF): UNAM. 121 p.

Kumar NT, Jha A. 2017. Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry. Saudi Pharm J [Internet]. [citado el 1 de abril de 2023]; 25(2): 176–183. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.07.001>

Lustgarten J, Zehnder A, Shipman W, Gancher E, Webb T. 2020. Veterinary informatics: forging the future between veterinary medicine, human medicine, and One Health initiatives—a joint paper by the Association for Veterinary Informatics (AVI) and the CTSA One Health Alliance (COHA). JAMIA Open. [Internet]. [citado el 15 de agosto de 2022]; 3 (2): 306–317, Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jamiaopen/ooaa005>

Martin MK. 2021. No lab is an island: universal coding of laboratory test names. J. Vet. Diagn. [Internet]. [citado el 03 de julio de 2022]; 33(3):415-418. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568009/> doi:10.1177/1040638721994829

- Martin RM, Robertson AP, Choudhary S. 2021. Ivermectin: An Anthelmintic, an Insecticide, and Much More. *Trends Parasitol.* [Internet]. [citado el 2 de abril de 2023]; 37(1): 48–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.10.005>
- McCluskey B. 2021. Leveraging and enhancing the value of veterinary diagnostic laboratory data. *J. Vet. Diagn.* [Internet]. [citado el 04 de julio de 2022]; 33(3):396-398. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8120074/doi:10.1177/10406387211011803>
- Miranda M. B. 2018. La potestad profesional del médico veterinario para efectuar el despacho de medicamentos para uso en animales. Un análisis a la luz de la normativa jurídica costarricense. San José, CR.: Tesis (Doctorado) Universidad de Costa Rica.
- Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. 2021. COVID-19: Virology, biology, and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med* [Internet]. [citado el 3 de abril de 2023]; 23(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>
- Mudatsir M, Yufika A, Nainu F, Frediansyah A, Megawati D, Pranata A, Mahdani W, Ichsan I, Dhama K, Harapan H. 2020. Antiviral Activity of Ivermectin Against SARS-CoV-2: An Old-Fashioned Dog with a New Trick. *Sci. Pharm* [Internet]. [citado el 2 de abril de 2023]; 88(3): 36. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/scipharm88030036>

OPS. 2010. Diagnóstico de virus de Influenza en mamíferos y aves. Rio de Janeiro: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. 63 p.

OPS. 2023. Alerta Epidemiológica: Brotes de influenza aviar causados por influenza A(H5N1) en la Región de las Américas. Washington, D.C.: OPS/OMS; [actualizado el 13 de marzo de 2023; citado el 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/124435/download?token=mrKPIDEs>

Özdemir Z, Faki HE, Uney K, Traş B. 2019. Investigation of pharmacokinetic interaction between ivermectin and praziquantel after oral administration in healthy dogs. J. Vet. Pharmacol. Ther [Internet]. [citado el 2 de abril de 2023]; 42(5): 497–504. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jvp.12769>

Ramsey I K, Tennant B J, editores. 2012. Manual de enfermedades infecciosas en pequeños animales de la British Small Animal Veterinary Association. Barcelona: Lexus.450p.

Rodríguez C, Zelaya AC. 2021. Sistema documental basado en BPM aplicable a laboratorios de producción a mediana escala. Rev. Univ. Soc [Internet]. [citado el 1 de abril de 2023]; 13: (3): 497-505. Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2509/2463>

Saiki R K, Gelfand D, Stoffel S, Scharf S J, Higuchi R, Horn T, Erlich H.1988. Primer directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA

polymerase. Science [Internet]. [citado el 03 de julio de 2022]; 239 (4839), 487-491. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2448875/> DOI: 10.1126/science.2448875

Sanz R. H. 2020. Papel del farmacéutico en la venta y distribución de medicamentos veterinarios. An Real Acad Farm. 86 (1):75-88.

Schweizer M, Peterhans E. 2014. Pestiviruses. Annu. Rev. Anim. Biosci [Internet]. [citado el 3 de abril de 2023]; 2(1): 141–163. Disponible en: doi:10.1146/annurev-animal-022513-114209

SCIJ. 1985. Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos Privados. Capítulo III. Artículo 5. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=59397

SCIJ. 1989. Reglamento de Ley Orgánica del Colegio de Médicos Veterinarios. Ley No. N° 7724. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=17030

SCIJ. 1998. Reglamento interno de regencias y asesorías permanentes. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC¶m2=1&nValor1=1&nValor2=63492&nValor3=73039&strTipM=TC&IResultado=10&nValor4=1&strSelect=sel

SCIJ. 1999. Declara Combate Obligatorio Control Anemia Infecciosa Equina Decreto N° 28516-MAG. Recuperado de:

http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=31036&nValor3=32761&strTipM=TC#up

SCIJ. 2000. Reglamento de Registro y Control de Medicamentos Veterinarios Decreto N° 28861-MAG. Recuperado de:

http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=44151&nValor3=46519&strTipM=TC

SCIJ. 2008a. Listado de enfermedades animales de declaración obligatoria N° 34669 MAG. Recuperado de:

http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=63731

SCIJ. 2008b. Reglamento de Registro y Control de Medicamentos Veterinarios. Decreto No. N° 28861-MAG. Recuperado de:

http://196.40.56.11/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=44151

SCIJ. 2008c. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para Uso Humano, Verificación de la Calidad N° 34480. Recuperado de:

https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=63033&nValor3=72240&strTipM=TC

- SCIJ. 2011a. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano N° 36638-COMEX-S MEIC. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=70606&nValor3=85364&strTipM=TC
- SCIJ. 2011b. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:08 Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos Registro y Control (anexo 1) y Acuerdos Conexos RTCA 65.05.51:08, N° 36605-COMEX-MEIC-MAG. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=70451
- SCIJ. 2013. Reglamento de buenas prácticas de almacenamiento y distribución de medicamentos en droguerías N° 37700-S. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=74926
- SCIJ. 2014. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11/.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos Para Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica N° 38732-S. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=78580

SCIJ. 2019. Guía de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Transporte y Distribución de Productos de Uso Veterinario CAMEVET. Recuperado de:

http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=88297&nValor3=115315&strTipM=TC

SENASA [Internet]. c2018. Toma de muestras para el diagnóstico de peste porcina clásica, C.R.: SENASA; [citado el 7 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.senasa.go.cr/informacion/centro-de-informacion/informacion/sgc/pnsp/5224-pn-sp-pv-01-v05-protocolo-de-vigilancia-de-pesto-porcina-clasica-1/file>

SENASA [Internet]. c2020. Informe sobre la situación sanitaria de Costa Rica 2020, C.R.: SENASA; [citado el 10 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.senasa.go.cr/informacion/estado-sanitario>

SENASA [Internet]. 2021. Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos destinados a la Alimentación Animal en Plantas de Autoconsumo, C.R.: SENASA; [citado el 1 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.senasa.go.cr/informacion/centrodeinformacion/informacion/sgc/daa/daa-pg-05-inspeccion-a-establecimientos/8164-daa-pg-05-in-02-guia-de-inspeccion-de-bpm-a-plantas-fabricantes/file>

SENASA [Internet]. c2023. SENASA detecta dos nuevos focos de Influenza Aviar en aves silvestres y uno en domésticas, C.R.: SENASA; [citado el 9 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.senasa.go.cr/informacion/noticias/516-senasa-detecta-dos-nuevos-focos-de-influenza-aviar-en-aves-silvestres-y-uno-endomesticas#:~:text=La%20detecci%C3%B3n%20de%20estos%20focos,Aviar%20tipo%20A%20subtipo%20H5>.

Sharun K, Shyamkumar TS, Aneesha VA, Dhama K, Pawde A, Pal A. 2019. Current therapeutic applications and pharmacokinetic modulations of ivermectin. *Vet. World* [Internet]. [citado el 1 de abril de 2023]; 12(8): 1204–1211. Disponible en: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1204-1211>

Sobolewski J. 2019. Professor Odo Bujwid-from medicine to veterinary medicine. *Med. Weter.* [Internet]. [citado el 15 de agosto de 2022]; 75(2): 125-128. Disponible en: <https://10.21521/mw.6188>

St John A. 2014. Existing and Emerging Technologies for Point-of-Care Testing. *Clin Biochem Rev* [Internet]. [citado el 3 de abril de 2023]; 35(3):155-167. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204237/>

Tercero-Guerrero D V. 2015. Manual: Toma, conservación y envío de muestras representativas al Laboratorio de Diagnóstico Veterinario. Managua, Nicaragua: Tesis (Licenciatura). Universidad Nacional Agraria.

- Tignon M, Gallardo C, Iscaro C, Hutet E, Van Der Stede Y, Kolbasov D, De Mia GM, Potier, ML, Bishop RP, Arias M, Koenen F. 2011. Development and interlaboratory validation study of an improved new real-time PCR assay with internal control for detection and laboratory diagnosis of African swine fever virus. *J. Virol. Methods* [Internet]. [citado el 12 de abril de 2023]; 178(1–2): 161–170. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2011.09.007>
- Toohey Kurth KL, Mulrooney DM, Hinkley S. 2020. Best practices for performance of real-time PCR assays in veterinary diagnostic laboratories. *J. Vet. Diagn.* [Internet]. [citado el 02 de julio de 2022]; 32(6):815-825. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32996402/> doi:10.1177/1040638720962076
- Van Den Berg AP, Bootsma LR, Bovenberg TF, Moerbeek AR, De Jong E, Khalil S, Dugundji ER. 2022. Year-ahead Ambient Temperature Forecasting in Pharmaceutical Transport Lanes Thermal Conditions. *Procedia Comput. Sci. Eng* [Internet]. [citado el 1 de abril de 2023]; 201 (1): 255-264. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2022.03.035>
- Velho MC, De Andrade DC, Beck RC. 2022. Ivermectin: recent approaches in the design of novel veterinary and human medicines. *Pharm Dev Technol* [Internet]. [citado el 2 de abril de 2023]; 27(8): 865–880. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10837450.2022.2121840>
- Yan L, Toohey Kurth KL, Crossley BM. 2020. Inhibition monitoring in veterinary molecular testing. *J. Vet. Diagn.* [Internet]. [citado el 03 de julio de

2022]; 32(6):758-766. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735123/> doi:10.1177/1040638719889315

Zhu H, Zhang H, Xu Y, Laššáková S, Korabečná M, Neužil P. 2020. PCR past, present and future. *BioTechniques* [Internet]. [citado el 06 de julio de 2022]; 69(4), 317-325. Disponible en: <https://www.future-science.com/doi/10.2144/btn-2020-0057>