

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

GARANTÍA DE CALIDAD Y BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO

DOCUMENTO Nº 2

2ª Versión

Noviembre 2001

AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

SUMARIO

- 1.- Introducción.
- 2.- Funciones del personal de garantía de calidad.
- 3.- Responsabilidades de dirección en relación con el programa de garantía de calidad.
- 4.- Organización y personal de garantía de calidad.
- 5.- Puesta en marcha del programa de garantía de calidad.
 - 5.1. Lista de estudios programados.
 - 5.2. Protocolo.
 - 5.3. Procedimientos normalizados de trabajo.
 - 5.4. Inspecciones del programa de garantía de calidad.
 - 5.5. Auditoria de datos e informes finales.
- 6.- Informes de las inspecciones y auditorías del programa de garantía de calidad.
- 7.- Declaración del personal de garantía de calidad.
- 8.- Garantía de calidad en pequeños laboratorios y en laboratorios externos.

1.- INTRODUCCIÓN.

Los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) publicados por la OCDE (especificados en el anexo 2 de la Decisión del Consejo de 12 de mayo de 1981, de dicha organización), referenciados en la Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas 87/18/CEE¹ y los reales decretos (822/1993² de 28 de mayo y 2043/1994³ de 14 de octubre), así como la legislación de diversos países de la Unión Europea, establecen que los laboratorios deben contar con un programa de garantía de calidad y definen las responsabilidades del personal de garantía de calidad. Posteriormente, el Real Decreto 822/1993, ha sido modificado por el Real Decreto 1369/2000.

Los laboratorios en que se han aplicado estos principios así como las autoridades competentes para el control de cumplimiento han adquirido una valiosa experiencia. A la luz de la misma, se exponen en el siguiente documento algunas recomendaciones para el desarrollo y funcionamiento de los programas de garantía de calidad de los laboratorios, cuyo cumplimiento aseguraría a la dirección que el personal de garantía de calidad desarrolla sus funciones y actividades de acuerdo con los principios BPL.

De acuerdo con los principios de BPL, recogidos en el Real Decreto 822/1993² de 28 de mayo, un programa de garantía de calidad se define como *sistema definido, incluyendo personal, el cual es independiente de la realización de los estudios y está concebido para asegurar a la dirección del laboratorio el cumplimiento de los principios de buenas prácticas de laboratorio* (Anexo. Sección I. 2. 2), siendo responsabilidad de la dirección del laboratorio *asegurar que existe un programa de garantía de calidad con el correspondiente personal asignado y asegurar que la responsabilidad de garantía de calidad se ejerce en conformidad con los principios de buenas practicas de laboratorio* (Anexo. Sección II. 1.1.B.f).

¹ Modificada por la Directiva 1999/11/CE de la Comisión, de 8 de marzo de 1999.

² Posteriormente, el RD 822/1993 ha sido modificado por el RD 1369/2000, de 19 de julio, sustituyendo su Anexo.

³ Adaptado al progreso técnico por la Orden de 14 de abril de 2000.

En la Sección II.2 (" Programa de garantía de calidad ") del Anexo, están enumerados los siguientes requerimientos:

1. General.

A) El laboratorio deberá contar con un programa de garantía de calidad documentado, a fin de asegurar que los estudios realizados cumplen los principios de buenas prácticas de laboratorio.

B) El programa de garantía de calidad deberá ser llevado a cabo por una persona o por personas designadas por la Dirección y directamente responsables ante ella, y estarán familiarizados con los procedimientos de trabajo.

C) La persona o personas responsables del programa de garantía de calidad no podrán estar involucradas en la realización del estudio que deban asegurar.

2. Responsabilidades del personal de garantía de calidad.

Las responsabilidades del personal de garantía de calidad incluyen las siguientes funciones, sin limitarse necesariamente a ellas:

a) Mantener copia de todos los protocolos aprobados y procedimientos normalizados de trabajo aprobados y en uso en el laboratorio, y tener acceso a una copia actualizada de la lista de estudios programados.

b) Verificar que el protocolo del estudio contiene la información necesaria para cumplir los principios de buenas prácticas de laboratorio. Esta verificación deberá hacerse constar por escrito.

c) Realizar inspecciones para determinar si todos los estudios se llevan a cabo conforme a los principios de buenas prácticas de laboratorio y que los protocolos y los procedimientos normalizados de trabajo se han puesto a disposición del personal de estudio y son seguidos.

Las inspecciones pueden ser de tres tipos de acuerdo con lo previsto en los procedimientos normalizados de trabajo del programa de garantía de calidad:

1º Inspecciones basadas en estudios.

2º Inspecciones basadas en instalaciones.

3º Inspecciones basadas en procesos.

Deberán conservarse registros de las inspecciones realizadas.

d) Auditar los informes finales para comprobar que los métodos, procedimientos y observaciones están exacta y completamente descritos y que los resultados del informe reflejan exacta y completamente los datos primarios de los estudios.

e) Informar rápidamente por escrito de los resultados de cada inspección a la Dirección del Laboratorio y al Director del Estudio, así como, cuando proceda, al investigador o investigadores principales y a sus respectivas direcciones del centro.

f) Elaborar y firmar una declaración, que deberá incluirse en el informe final, en la que se especifiquen los tipos de inspecciones realizadas y sus fechas, incluyendo la fase o fases del estudio inspeccionadas, y las fechas en que los resultados de las inspecciones se informaron a la dirección, al director del estudio y, en su caso, al investigador principal. Esta declaración también deberá servir para confirmar que el informe final refleja fielmente los datos primarios.

En la Sección II.7.4.E del Anexo se establece que deberían estar disponibles procedimientos normalizados de trabajo para la *actuación del personal de garantía de calidad en la planificación, programación, realización, documentación y redacción de informes de auditoría.*

En la Sección II.9.2.D del Anexo, se requiere que el informe final incluya *una declaración del programa de garantía de calidad en la que se enumeren los tipos de inspecciones realizadas y las fechas en que tuvieron lugar, especificando la fase o fases examinadas, y las fechas en que se informaron los resultados de las inspecciones a la Dirección, al Director del Estudio y, en su caso, al investigador principal. Esta declaración también servirá para confirmar que el informe final refleja fielmente los datos primarios.*

Finalmente, en la Sección II.10.1.b del Anexo indica que deberían conservarse en los archivos, como mínimo hasta un año después del cese de comercialización del producto, entre otros, *registros de todas las inspecciones realizadas por el personal del programa de garantía de calidad, y la lista de estudios programados.*

2.- FUNCIONES DEL PERSONAL DE GARANTÍA DE CALIDAD.

La función principal del personal de garantía de calidad es la de supervisar las operaciones de los estudios para valorar el cumplimiento de las BPL, comunicando los resultados a la dirección del laboratorio o persona delegada y a los directores de estudio.

La dirección del laboratorio debe asegurar que el personal de garantía de calidad sea responsable de:

- Mantener o tener acceso a la lista de los estudios programados, en ejecución o finalizados, a menudo reflejados en la denominada ficha de planificación y situación de los estudios o "Lista de estudios programados" (Master Schedule).
- Mantener, para todos los estudios supervisados y sujetos a los principios de las BPL, una copia de los correspondientes protocolos aprobados, junto con todas sus modificaciones.
- Comprobar, para todos los estudios, que el protocolo contiene toda la información necesaria que establecen los principios de BPL, dejando constancia documental.
- Planificar y llevar a cabo inspecciones de estos estudios con el objeto de supervisar el cumplimiento con los principios de las BPL, comprobando que el protocolo y los procedimientos normalizados de trabajo se han puesto a disposición del personal que realiza el estudio, y que éstos se siguen.
- Planificar y llevar a cabo inspecciones de las instalaciones donde se realizan los estudios, así como de los procesos asociados a los mismos, para comprobar el cumplimiento de los PNT y los principios de las BPL.
- Auditar los informes finales de los estudios realizados bajo los principios de BPL para asegurar que reflejan con exactitud los datos primarios.

- Informar rápida y documentalmente, a los directores de estudio y a la dirección del laboratorio o persona delegada, de cualquier desviación observada en las inspecciones y auditorías, que puedan afectar a la integridad de los estudios. Si el estudio se desarrolla en varios centros, también deberá informar al investigador o investigadores principales así como a la dirección respectiva de cada centro. Si la desviación es relevante se comunicará de forma inmediata.
- Mantener registros de las inspecciones y auditorías de los estudios y de las acciones tomadas cuando se han detectado incidencias.
- Emitir una declaración, en el informe final, que incluya:
 - Los tipos de inspecciones realizadas y las fechas en que tuvieron lugar, especificando la fase o fases examinadas, y las fechas en que se informaron los resultados de las inspecciones a la dirección del laboratorio, al director del estudio y, en su caso, al investigador principal.
 - Confirmación de que, según los procedimientos establecidos en el programa de garantía de calidad, los métodos descritos y los resultados expresados son reflejo o consecuencia de los datos primarios obtenidos durante el desarrollo del estudio.

Estas funciones, los métodos a través de los cuales han sido realizadas, y los registros correspondientes deberían estar descritos en PNT, autorizados por la dirección del laboratorio o persona delegada.

3.- RESPONSABILIDADES DE DIRECCIÓN EN RELACIÓN CON EL PROGRAMA DE GARANTÍA DE CALIDAD.

La dirección de un laboratorio, en los estudios que lo requieran, tiene la responsabilidad final de asegurar que el laboratorio funciona de acuerdo con los principios de las BPL. La persona o personas que ejercen las responsabilidades de dirección establecidas en los principios de BPL deberían estar claramente identificadas. La dirección del laboratorio puede delegar por escrito determinadas actividades, pero siempre mantendrá la responsabilidad global. Una responsabilidad esencial de dirección es el nombramiento y la organización eficaz del personal del

laboratorio, en número adecuado y debidamente cualificado y experimentado, incluyendo el personal requerido para llevar a cabo las funciones de garantía de calidad. En estudios multicéntricos, la dirección del laboratorio debería asegurar una buena comunicación entre el personal de garantía de calidad, el director del estudio y el o los investigadores principales de cada centro donde se realice el estudio.

La delegación al personal de garantía de calidad de tareas atribuidas a dirección, referentes a los principios de las BPL, no debería comprometer su independencia, y no debería ocasionar ninguna otra implicación de dicho personal en el desarrollo del estudio, más que en un papel de garante. El personal responsable de garantía de calidad debería tener acceso directo a dirección.

4.- ORGANIZACIÓN Y PERSONAL DE GARANTÍA DE CALIDAD.

La dirección del laboratorio debe asegurar que las funciones y los métodos de trabajo del personal de garantía de calidad están documentados en forma de PNT o documento equivalente (declaración de la política de calidad, por ejemplo). Estos documentos han de estar autorizados por la dirección y han de confirmar las responsabilidades, autoridad y dependencia jerárquica del personal de garantía de calidad. Evidentemente, un programa de garantía de calidad no puede funcionar sin el apoyo de la dirección.

El personal de garantía de calidad debería tener la formación y experiencia necesarias para cumplir con sus responsabilidades. Debería estar familiarizado con los procedimientos experimentales, estándares y sistemas manejados en, o en nombre del laboratorio.

Las personas designadas para desempeñar las funciones propias de garantía de calidad han de ser capaces de comprender los conceptos básicos de las actividades que van a ser supervisadas. También deberían tener un profundo conocimiento de los principios de las BPL.

El número de personas que la dirección debería asignar al programa de garantía de calidad dependerá del número y tipo de estudios que estén siendo supervisados y ha

de ser adecuado al tamaño y función del laboratorio. El personal de garantía de calidad ha de ser capaz de cumplir las actividades programadas. En el caso que el programa de garantía de calidad sea llevado a cabo por varias personas, las funciones asignadas a cada una de ellas deberían estar claramente establecidas por escrito.

La dirección debería asegurar que existe un programa de formación adecuado que abarque todos los aspectos del trabajo propio de garantía de calidad. El programa de formación debería incluir, cuando sea posible, la obtención de experiencia en el puesto de trabajo bajo la supervisión de personal competente y formado. También puede ser pertinente la asistencia a seminarios y cursos dentro y/o fuera del laboratorio. La formación debería ser continua y estar sujeta a revisión periódica. Los registros de formación deberían mantenerse actualizados y conservados.

Para que el personal de garantía de calidad trabaje adecuadamente, la dirección debería asignar zonas de trabajo apropiadas, con archivos suficientemente seguros para guardar datos y documentación. Además, cuando el laboratorio utilice sistemas informáticos para la recogida y almacenamiento de datos, el personal de garantía de calidad ha de tener libre acceso de forma independiente y, como mínimo de sólo lectura, de las bases de datos informatizadas.

5.- PUESTA EN MARCHA DEL PROGRAMA DE GARANTÍA DE CALIDAD.

Comprende los siguientes puntos:

- Lista de estudios programados (Master Schedule).
- Protocolo.
- Procedimientos normalizados de trabajo.
- Inspecciones del personal de garantía de calidad.
- Auditoría de datos e informes finales.

5.1. Lista de estudios programados (Master Schedule).

Las BPL requieren que el laboratorio debería mantener actualizado un listado de todos los estudios no clínicos programados en el centro, que estén en marcha o que

hayan finalizado. Esta relación de estudios es necesaria para planificar las actividades del personal de garantía de calidad y para evaluar su carga de trabajo en el laboratorio.

La información que debería contener para cada estudio es, como mínimo, la siguiente:

- Identificación y título del estudio.
- Sistema experimental.
- Producto a ensayar.
- Nombre del director del estudio.
- Identificación del promotor.
- Fecha de inicio y finalización del estudio.
- Estado actual de cada estudio.

Es responsabilidad de la dirección del laboratorio asegurar la elaboración y el mantenimiento de la lista de estudios programados, aunque este trabajo puede ser delegado entre otros al personal de garantía de calidad. Garantía de calidad podrá usar dicho documento como control del volumen de trabajo que se realiza bajo BPL en dichas instalaciones y de esta manera tener conocimiento de los estudios que se llevan a cabo en un momento determinado. De todas maneras, la dirección deberá asegurar que el personal de garantía de calidad tiene libre acceso a dicho documento.

Tal como indica el Programa de cumplimiento de las BPL (Documento nº1 de la AEM), el inspector podrá pedir la lista de estudios programados a dirección o al personal de garantía de calidad.

5.2. Protocolo.

La dirección del laboratorio o persona delegada debe asegurar que, para cada estudio que se lleve a cabo en el mismo, se disponga del correspondiente protocolo aprobado por el director del estudio, la dirección del laboratorio y, en su caso, el promotor. El personal de garantía de calidad debe disponer de dicho documento antes de que comience el estudio. Esto permitirá al personal de garantía de calidad:

- Comprobar que el protocolo cumple los requerimientos de los principios de las BPL.
- Comprobar que el protocolo es completo y claro.
- Poder identificar, si procede, las fases críticas del estudio y, de esta manera, planificar el programa de inspecciones al mismo.
- Anotar los datos correspondientes del protocolo en la lista de estudios programados, si ésta es una de las responsabilidades asignadas al personal de garantía de calidad.

Para facilitar la efectiva supervisión del estudio, cualquier modificación aprobada al protocolo que se realice durante el estudio debe ser comunicada al personal de garantía de calidad.

Las responsabilidades generales del personal de garantía de calidad que están asociadas al protocolo son las siguientes:

- Mantener copia de todos los protocolos aprobados.
- Comprobar que cualquier modificación al protocolo ha sido aprobada por el director del estudio y, si procede, el promotor, y está disponible inmediatamente a todo el personal implicado.
- Supervisar los estudios a fin de asegurar a la dirección el cumplimiento de los principios de las BPL, verificando que se sigue el protocolo y los PNT asociados.
- Determinar que no hay desviaciones del protocolo y si existen, que están reconocidas y justificadas por el director del estudio.
- Revisar el informe final comprobando que lo descrito en el mismo se ajusta a lo realizado y a los datos obtenidos durante el estudio.
- Comprobar que el protocolo está disponible para todo el personal que participa en el estudio.
- Informar a la dirección y al director del estudio de todas las incidencias detectadas en las inspecciones. En estudios multicéntricos, también debe informar al investigador o investigadores principales y a la dirección respectiva de los centros.

5.3. Procedimientos normalizados de trabajo (PNT).

La dirección es responsable de asegurar que se elaboran, editan, distribuyen, cumplen y conservan procedimientos normalizados de trabajo en los que se describen todos los trabajos rutinarios o actividades que normalmente no se especifican en detalle en los protocolos.

El personal de garantía de calidad es responsable de mantener copia de todos los PNT aprobados y en uso en el laboratorio.

El personal de garantía de calidad debe disponer de unos PNT propios en los que se describan la planificación, programación, realización, documentación, realización de informes y registro de las inspecciones, así como el funcionamiento de dicho personal. Estos PNT deberán estar aprobados por la dirección del laboratorio o persona delegada.

La dirección podrá delegar al personal de garantía de calidad la responsabilidad de garantizar que los PNT se revisan periódicamente por los responsables correspondientes, así como la edición, distribución y archivo histórico de las diferentes ediciones de los PNTs y el control de copias o ediciones de PNT obsoletos.

Es apropiado que el personal de garantía de calidad revise los PNT antes de ser aprobados, a fin de evaluar su claridad y conformidad con los principios de las BPL.

5.4. Inspecciones de garantía de calidad.

Las inspecciones a realizar por el personal de garantía de calidad pueden ser:

- Inspecciones de estudios: Están programadas de acuerdo con la cronología de un estudio determinado y normalmente mediante la identificación previa de las fases críticas del mismo.
- Inspecciones de instalaciones: No están basadas en un estudio específico sino que cubren instalaciones generales y actividades dentro de un laboratorio (instalaciones, archivo, servicios de mantenimiento, sistemas

informáticos, formación, control ambiental, mantenimiento y calibración de aparatos, etc.)

- Inspecciones de procesos: Estas inspecciones tampoco están relacionadas con estudios específicos. Se realizan para controlar procedimientos o procesos de naturaleza repetitiva y se llevan a cabo de forma aleatoria o periódica. Ambos procedimientos deben estar documentados. Estas inspecciones se realizan en laboratorios que llevan a cabo estudios de corta duración en que se repite un proceso con mucha frecuencia, o muchos estudios simultáneamente con determinaciones equivalentes, lo que hace ineficaz o impracticable la realización de inspecciones de cada estudio. Se acepta que la realización de inspecciones de proceso, para cubrir fases ejecutadas con una frecuencia muy alta, puede dar como resultado que algunos estudios no sean inspeccionados en una base individual durante las fases experimentales.

5.5. Auditoría de datos e informes finales.

Los principios de BPL requieren que la dirección asegure que los datos primarios son revisados por el personal de garantía de calidad. Esta revisión puede ser llevada a cabo por numerosas vías. Por ejemplo, los registros pueden ser examinados durante las fases experimentales del estudio, durante las inspecciones de proceso o durante las auditorías del informe final.

La dirección o persona delegada deberá asegurar que todos los informes finales, para los que se reclama la conformidad con las BPL, son auditados por el personal de garantía de calidad. Esta auditoría debería realizarse sobre el borrador final del informe y cuando se han recogido todos los datos primarios y no se esperan cambios.

El objetivo de la auditoría del informe final, debería determinar si:

- El estudio fue llevado a cabo de acuerdo con el protocolo y los PNT.
- El informe es un fiel y completo reflejo del estudio.
- El informe contiene todos los elementos requeridos por las BPL.
- El informe es internamente coherente.

- Los datos primarios están completos y cumplen con los requisitos de las BPL.

El personal de garantía de calidad puede encontrar útil registrar la auditoría del informe final en forma detallada para que pueda ser reconstruida. Se deberían establecer procedimientos para asegurar que el personal de garantía de calidad conozca todos los cambios o adiciones a los datos o al informe que se realicen durante la fase de auditoría.

Antes de firmar la declaración, el personal de garantía de calidad debería asegurar que todos los puntos planteados en la auditoría han sido corregidos adecuadamente en el informe final, que se han cumplimentado todas las acciones correctoras acordadas y que no se han hecho cambios al informe que requieran una auditoría posterior.

Cualquier corrección o adición a un informe final completado debería ser auditada y conformada por el personal de garantía de calidad.

6.- INFORME DE LAS INSPECCIONES Y AUDITORÍAS DE GARANTÍA DE CALIDAD.

Dentro de las responsabilidades del personal de garantía de calidad está la de informar de los resultados de cada inspección a la dirección y al director del estudio, mediante un sistema documentado. En los estudios multicéntricos, el personal de garantía de calidad también debe informar al investigador o investigadores principales y a la dirección respectiva de cada centro. El sistema de remitir la información a la dirección del laboratorio o persona delegada y al director del estudio deberá estar documentado. Garantía de calidad deberá poder demostrar la realización de las inspecciones y la posterior presentación de los informes a los directores de estudio y a la dirección.

En el caso de que las inspecciones sean de tipo general, (instalaciones o procesos), garantía de calidad deberá remitir la información al responsable correspondiente y a la dirección del laboratorio.

El personal de garantía de calidad debería estar informado de las acciones correctivas iniciadas por la dirección o el director del estudio como consecuencia de desviaciones detectadas por garantía de calidad.

Las autoridades para el control de cumplimiento de las BPL pueden requerir información relativa a la naturaleza y a las fechas de las inspecciones de garantía de calidad y comprobar la existencia de los informes. Sin embargo, el contenido de los informes permanecerá confidencial, ya que el acceso a dicho contenido podría inhibir al personal de garantía de calidad a la hora de redactar los informes.

7.- DECLARACIÓN DEL PERSONAL DE GARANTÍA DE CALIDAD.

Los principios de BPL requieren que se incluya en el informe final una declaración firmada del personal de garantía de calidad en la que se especifiquen los tipos de inspecciones realizadas y sus fechas, incluyendo la fase o fases del estudio inspeccionadas y las fechas en las que se informó a la dirección del laboratorio y al director del estudio y si procede, a los investigadores principales y dirección de cada centro de ensayo (Sección II. 2.2.e del Anexo del Real Decreto 1369/2000). Es responsabilidad de la dirección del laboratorio que existan procedimientos para la confección de esta declaración.

Cualquiera que sea el modelo de la declaración adoptado por el laboratorio, ésta debería ser específica y acorde con la naturaleza del informe. La declaración deberá incluir, como mínimo, la identificación del estudio (Ej.: título y código), el tipo de inspección y las fechas indicadas en el párrafo anterior. Asimismo, debería indicar que el informe ha sido auditado por el personal de garantía de calidad y que en base a lo auditado es un fiel y preciso reflejo de los datos del estudio. La declaración debería ser fechada y firmada por una persona de garantía de calidad autorizada por la dirección.

Cuando no se haya llevado a cabo una planificación individual de las inspecciones de un estudio, dentro del programa de garantía de calidad, en la declaración se deberán incluir las inspecciones realizadas, aunque fueran en otros estudios. Este

sería el caso de los estudios de corta duración, en los que son poco útiles e impracticables inspecciones repetidas para cada estudio.

8.- LA GARANTÍA DE CALIDAD EN PEQUEÑOS LABORATORIOS Y EN LABORATORIOS EXTERNOS.

En un laboratorio de tamaño pequeño puede ser difícil mantener personal dedicado exclusivamente a garantía de calidad. No obstante, la dirección debería asignar al menos una persona que permanentemente tenga, aunque sea a tiempo parcial, la responsabilidad de la coordinación de la función de garantía de calidad. Es aconsejable la continuidad del personal que realiza la función de garantía de calidad para así permitir la acumulación de experiencia y asegurar una uniformidad en la interpretación. Por otra parte, se puede contratar personal externo al laboratorio para que se encargue de las responsabilidades y obligaciones de garantía de calidad siempre que pueda asegurar la eficacia necesaria requerida para cumplir con los principios BPL. En cualquier caso y cuando sea necesario, se debería facilitar al personal de garantía de calidad el apoyo de los asesores externos o de especialistas del mismo laboratorio, siempre y cuando éstos últimos sean independientes de los estudios y actividades que estén siendo supervisados.

Debería mantenerse en todo momento el principio de independencia del personal de garantía de calidad, de manera que la persona o personas designadas no participen en aquellos estudios que garanticen. Se acepta que personas que desarrollan estudios realizados según los principios de BPL desarrollen la función de garantía de calidad en estudios BPL realizados en otros departamentos dentro del mismo laboratorio.

Si un estudio o parte de un estudio se realiza en un laboratorio externo, la dirección debería conocer el estado de cumplimiento de BPL del laboratorio subcontratado. Las responsabilidades de garantía de calidad deberían quedar claramente establecidas y documentadas. Generalmente, la responsabilidad inmediata suele residir en el laboratorio contratado mientras que la responsabilidad última la garantiza el laboratorio contratante (promotor).