

Sistema de entrenamiento para operadores de las etapas de fermentación y ruptura celular del proceso de producción de Estreptoquinasa recombinante

Operator training system for the fermentation and cell lysis stages of the recombinant Streptokinase production process

Cynthia Alvarez Pérez¹, Gil Cruz Lemus¹, Ignacio Cabrera Rodríguez², Yan Lázaro Hernández Blanco²

¹Grupo de Análisis de Procesos, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Tecnológica de La Habana “José Antonio Echeverría” (Cujae). Calle 114 No 11901 entre Cielo Vía y Rotonda. CUJAE, Marianao, La Habana, Cuba, Apartado Postal 19390.

²Dirección de Productos Biológicos, Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), Carretera Beltrán km 1 ½ Bejucal, Mayabeque, Cuba.

¹e-mail: cynthiaal@quimica.cujae.edu.cu, gil@tesla.cujae.edu.cu

²e-mail: ignacio.cabrera@biocen.cu

Resumen

La creciente incidencia del infarto agudo de miocardio ha posicionado a la estreptoquinasa recombinante como una terapia esencial. En Cuba, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología desarrolló la estreptoquinasa recombinante cubana (Heberkinasa ER), cuya producción en el Centro Nacional de Biopreparados implica etapas críticas como la fermentación y ruptura celular. La reciente reanudación de la producción, sumada a la incorporación de nuevos operarios, ha generado desafíos en la capacitación debido a la escasez de especialistas y la ausencia de un plan sistemático. Para abordar esta problemática, este trabajo presenta un sistema, enmarcado en la rama de software educativo, para entrenar a los operarios de las etapas de fermentación y ruptura celular. El objetivo principal es evaluar la toma de decisiones de los operarios ante situaciones críticas, proporcionando al tecnólogo principal información sobre su desempeño y progreso en el aprendizaje. Para ello, se diseñó un sistema que integra una base de conocimientos con escenarios simulados, permitiendo a los operarios practicar y recibir retroalimentación inmediata. Durante la fase de pruebas, se evaluaron los estados de 45 variables, 98 causas y 121 recomendaciones. Los resultados demostraron la correspondencia entre las respuestas del usuario y la lógica establecida en los árboles de inferencia, validando la eficacia del sistema para identificar respuestas correctas e incorrectas. Este sistema, basado en herramientas de gestión de bases de conocimiento y entrenamiento de operarios para la industria alimentaria, puede utilizarse en cualquier caso siempre que posean los procesos características similares.

Palabras claves: estreptoquinasa recombinante, fermentación, sistema de entrenamiento, base de conocimiento.

Abstract

The growing incidence of acute myocardial infarction has positioned recombinant streptokinase as an essential therapy. In Cuba, the Center for Genetic Engineering and Biotechnology developed the Cuban recombinant streptokinase (Heberkinasa ER), whose production at the National Biopreparations Center involves critical stages such as fermentation and cell disruption. The recent resumption of production, combined with the incorporation of new operators, has created training challenges due to specialist shortages and the absence of a systematic plan. To address this

problem, this work presents a training system, framed within educational software, to train operators in the fermentation and cell disruption stages. The main objective is to evaluate operator decision-making in critical situations, providing the lead technologist with information about their performance and learning progress. For this purpose, was designed a system that integrates a knowledge base with simulated scenarios, allowing operators to practice and receive immediate feedback. During the testing phase, the states of 45 variables, 98 causes, and 121 recommendations were evaluated. The results demonstrated the correspondence between user responses and the logic established in the inference trees, validating the system's effectiveness in identifying correct and incorrect responses. This system, based on knowledge base management tools and operator training for the food industry, can be used in any case with similar process characteristics.

Keywords: recombinant streptokinase, fermentation, training system, knowledge base.

1- Introducción

En el presente siglo, las enfermedades cardiovasculares se han consolidado como la principal causa de muerte a nivel mundial, situación calificada por la Organización Mundial de la Salud como una pandemia que trasciende fronteras. Dentro de estas, el infarto agudo de miocardio (IAM) continúa siendo la principal causa de mortalidad cardíaca, con una alta incidencia tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En Cuba, el IAM fue responsable del 44,4 % de las muertes por enfermedades del corazón en 2017. En respuesta a este panorama, la estreptoquinasa recombinante (Heberkinasa®) ha emergido como una solución terapéutica clave. Este fármaco, desarrollado mediante técnicas de recombinación del ADN por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), ha fortalecido la capacidad del sistema de salud cubano para enfrentar eficazmente esta urgencia médica [1].

En el año 2003 este proceso sería transferido al Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), donde se ejecuta un complejo flujo tecnológico que incluye etapas críticas como la fermentación y la ruptura celular. La reactivación de esta producción, tras años de interrupción, ha implicado la incorporación de nuevos operarios, muchos de los cuales carecen de experiencia previa. Esto ha puesto de manifiesto importantes deficiencias en la capacitación técnica, agravadas por la limitada disponibilidad de especialistas y la ausencia de programas sistemáticos de formación. Como resultado, se vuelve esencial implementar soluciones que garanticen la transferencia efectiva de conocimientos y la estabilidad del proceso, sin depender exclusivamente del tecnólogo principal.

En este contexto, las tecnologías emergentes han permitido a las industrias cubanas adoptar estrategias de automatización y gestión del conocimiento más eficientes. Entre ellas, los Sistemas Expertos (SE) han demostrado un alto valor añadido, especialmente en entornos donde se requiere la toma de decisiones rápidas y precisas. Los SE son sistemas informáticos diseñados para emular el razonamiento de un experto humano, mediante la aplicación de reglas heurísticas sobre una base de conocimiento estructurado. Están conformados por tres componentes fundamentales: la base de conocimiento, la máquina de inferencia y la interfaz de usuario. Su aplicación ha sido validada en diversos procesos industriales continuos, donde además de asistir en la operación, permiten entrenar personal, simular escenarios, prevenir errores y ofrecer retroalimentación formativa [2,3,4].

En Cuba, experiencias exitosas en la industria alimentaria —desarrolladas por la Universidad Tecnológica de La Habana (CUJAE)— han evidenciado el potencial de estas herramientas en la formación de operarios. Su reutilización en otros contextos industriales se vuelve viable cuando existen similitudes entre los procesos.

El presente trabajo tiene como objetivo desarrollar un sistema experto destinado al entrenamiento de operarios en procesos tecnológicos, particularmente en las etapas críticas de fermentación y ruptura celular. Este sistema permitirá identificar alteraciones en el proceso, comprender sus

causas, proponer acciones correctivas, y evaluar el desempeño individual, ofreciendo retroalimentación tanto al operario como al tecnólogo principal.

2- Materiales y métodos

2.1- Descripción del proceso tecnológico

El proceso comienza con la activación y escalado cuidadoso de una cepa bacteriana especializada, partiendo de un banco celular garantizado. Esta cepa se cultiva de manera secuencial en volúmenes crecientes de medios de cultivo complejos estériles, bajo condiciones estrictamente controladas de temperatura, agitación y oxigenación. Cada etapa de crecimiento del inóculo incluye controles microbiológicos para asegurar la pureza y viabilidad del cultivo antes de pasar al siguiente escalón, culminando en un fermentador dedicado a la preparación del inóculo principal.

Este inóculo se utiliza para sembrar un fermentador de producción de mayor escala, previamente cargado con un medio de cultivo definido y esterilizado in situ. Aquí, el proceso transcurre bajo un riguroso control de parámetros críticos (temperatura, pH, oxígeno disuelto, agitación, aireación y presión). La fermentación sigue una estrategia de alimentación controlada, donde se añade un medio concentrado en un momento metabólico específico, determinado por la evolución del pH y el oxígeno disuelto. Controles analíticos y microbiológicos periódicos monitorean el progreso. La fermentación se detiene intencionadamente en un punto óptimo del crecimiento microbiano para maximizar el rendimiento y la calidad del producto deseado, evitando la fase de declive celular.

Una vez completada la fermentación, el caldo resultante se enfría rápidamente para estabilizar el producto. La biomasa celular, que contiene la proteína de interés, se separa entonces del medio de cultivo mediante centrifugación de alta velocidad. La biomasa recolectada se congela inmediatamente y se almacena para su procesamiento posterior.

Para liberar el producto intracelular, la biomasa congelada se descongela y se suspende en una solución tampón específica. La ruptura celular (lisis) se lleva a cabo de manera controlada utilizando un homogeneizador de alta presión, operando a bajas temperaturas para proteger la integridad del producto. El material celular roto (lisado) se somete a centrifugación para separar los componentes insolubles (que contienen el producto) del sobrenadante líquido.

El material insoluble de interés se somete luego a un proceso de lavado escalonado. Este proceso consiste en resuspender repetidamente el material en soluciones tampón específicamente diseñadas para eliminar impurezas solubles y otros contaminantes celulares. Tras cada resuspensión, la mezcla se centrifuga nuevamente para separar y descartar el líquido de lavado (que arrastra las impurezas), reteniendo el material sólido purificado. Se realizan múltiples ciclos de lavado y centrifugación para lograr el nivel de pureza requerido en esta etapa intermedia. Finalmente, el producto lavado se congela y almacena.

Este material constituye la materia prima estable para las etapas posteriores de purificación y formulación, destinadas a aislar y preparar la proteína recombinante terapéutica activa final.

En [5] se detallan las variables de control de las etapas del proceso, así como sus estados normales y los valores de alarma permisibles. Para las etapas de fermentación y ruptura celular, en conjunto, se seleccionaron 45 variables. Estos indicadores solo deben ser utilizados como reglas para generar el sistema de base de conocimiento.

2.2- Similitudes entre los procesos de elaboración de queso fresco por vía enzimática y el de néctar de naranja-mandarina con las etapas de fermentación y ruptura celular del proceso productivo de Estreptoquinasa recombinante

El sistema generador de bases de conocimiento y el sistema de entrenamiento de operarios en procesos tecnológicos se elaboraron inicialmente para trabajar en procesos de la industria alimentaria. En este trabajo, se aplican dichos sistemas al proceso de producción de estreptoquinasa

recombinante, específicamente en sus etapas de fermentación y ruptura celular, a partir de la verificación de similitudes con los procesos de elaboración de queso fresco por vía enzimática y de néctar de naranja-mandarina.

Entre las similitudes que se evidencian en el control de estos procesos se encuentran:

- El control de las variables en cada etapa del proceso.
- Las clasificaciones de las variables son: continuas, discretas o válvulas.
- Las variables tienen asociado un estado en cada situación, y las posibles causas que ocasionan que tomen estos valores.
- Para cada causa se le asocian recomendaciones que deben cumplirse para estabilizar la variable.

En los procesos se controla el estado en que se encuentra cada una de las variables. El estado para las variables continuas está entre alto o bajo, para las variables discretas se considera positivo o negativo, y las válvulas entre abierta, normal o cerrada.

En la Figura 1 se muestra el subárbol de inferencia de las variables agitación del TSR 200 y presión del homogeneizador del proceso productivo de la estreptoquinasa recombinante. Se muestran las variables con sus estados de alarma, donde cada cual tiene asociado las causas y las recomendaciones. En [5] aparecen todos los árboles de inferencia correspondientes a las etapas de fermentación y ruptura celular del proceso de producción.

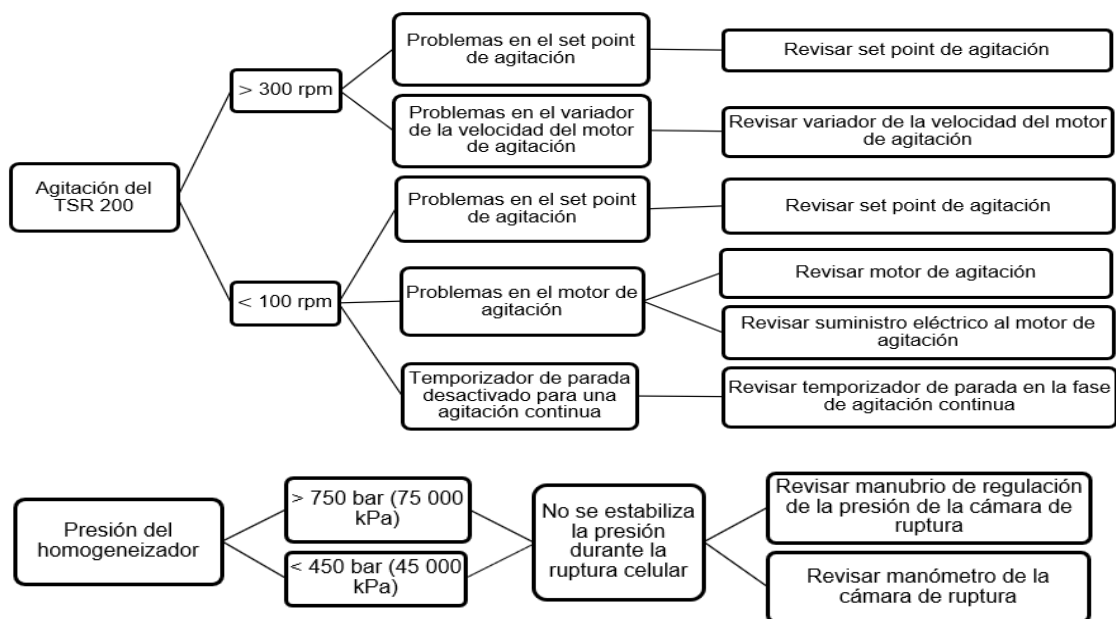


Fig. 1. Subárbol de inferencia del proceso productivo de la estreptoquinasa recombinante.

2.3- Análisis de motores de regla

Existen varias opciones relacionadas con el software de desarrollo que posibilitan el entrenamiento de los operarios como se refleja en [6, 7]. Se seleccionó un software libre distribuido según los términos de la licencia apache [7]. Ofrece una ejecución de alto rendimiento y un sistema de administración de reglas de negocio, bien equipado para soportar la clasificación del negocio a través de reglas. Es ampliamente popular por la expresividad natural de las reglas de negocio. Permite diversos enfoques para la definición de reglas y palabras claves del negocio. Utiliza lenguajes específicos de dominio para que, tanto los analistas de negocio, como desarrolladores, puedan detallar las reglas en forma natural e incluye un complemento para usarse de forma integrada a Eclipse. El mecanismo de inferencia está basado en una versión mejorada del algoritmo ReteOO.

Un archivo DRL (a menudo con la extensión. drl) que aparece en [6], almacena sus reglas y la sintaxis de una regla dentro de este archivo es la siguiente, donde <name> es el nombre de la regla, <attribute> son los posibles atributos que puede tener la misma, <condicionalelement> es la sentencia condicional a evaluar por la regla, si se cumple esta sentencia se pasa a realizar una o varias acciones en este caso <action>.

2.4- Análisis de las reglas obtenidas en las etapas de fermentación y ruptura celular del proceso productivo de Estreptoquinasa recombinante

Durante el análisis de las variables en las etapas de fermentación y ruptura celular del proceso productivo de estreptoquinasa recombinante, se observan patrones comunes. En primer lugar, para cada variable que se desvía de su estado normal existen causas asociadas y, en segundo lugar, para cada causa existen recomendaciones asociadas.

A partir de lo anterior se pueden deducir dos tipos de reglas:

1. El estado de la variable tiene asociado una serie de causas (Variable $\rightarrow$ Causa).
2. La causa tiene asociada sus recomendaciones (Causa $\rightarrow$ Recomendación).

A partir de la Figura 2 se pueden obtener tres reglas:

- Si la variable flujo de alimentación de la centrífuga en ruptura en estado bajo, implica las causas problemas con la bomba de alimentación y con el inyector (Variable $\rightarrow$ Causa).
- Si la variable flujo de alimentación de la centrífuga en ruptura en estado alto, implica la causa flujo de alimentación de la bomba mal calibrado (Variable $\rightarrow$ Causa).
- Si hay problemas con el inyector implica la recomendación, revisar inyector (Causa $\rightarrow$ Recomendación).

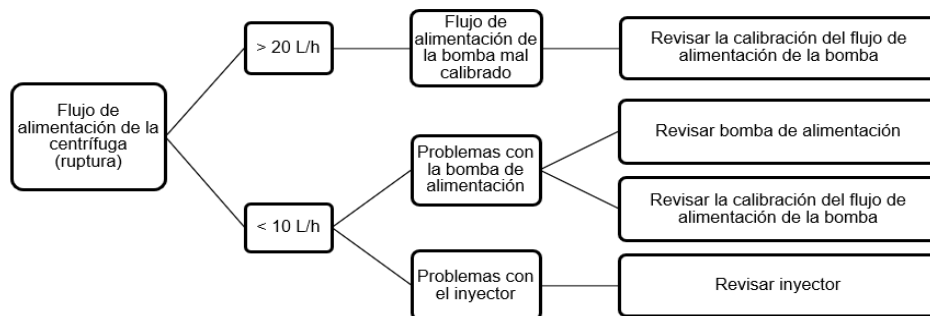


Fig. 2. Subárbol de inferencia de la variable flujo de alimentación de la centrífuga en la ruptura del proceso productivo

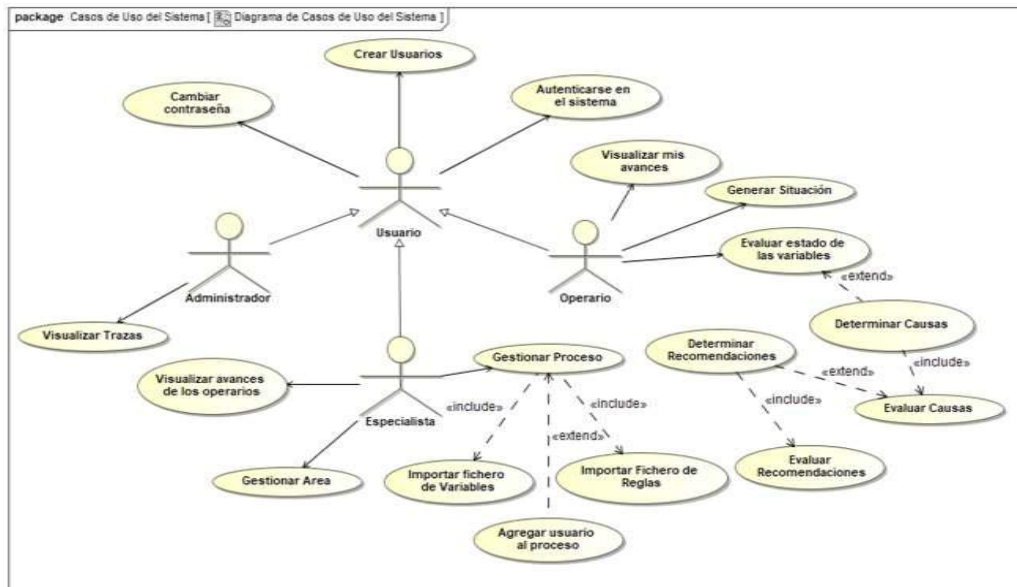
2.5- Informática educativa y tecnologías utilizadas en el sistema

El sistema desarrollado se inscribe en el campo de la Informática Educativa, disciplina que aborda el uso de las tecnologías de la información en el ámbito educativo, así como sus efectos y repercusiones en los procesos de enseñanza y aprendizaje.

Dentro de esta disciplina, el sistema se clasifica en la rama de Software Educativo, caracterizada por la presentación estructurada de contenidos a través de cuestionarios y otros recursos interactivos. Este enfoque permite organizar la información de forma clara y ofrecer un entorno de trabajo que favorece la interacción del usuario con los contenidos.

2.6- Implementación del sistema para entrenar a operadores de procesos tecnológicos en la industria alimentaria

Las funcionalidades por la que debe operar el experto para llevar a cabo la realización de las bases de conocimientos aparecen en el diagrama de casos de uso del sistema, las cuales se muestran en la Figura 3.



propósito de validar la exactitud del sistema, las respuestas generadas por este fueron comparadas con las respuestas que brinda el motor de reglas (JDrools) y en todos los casos coincidieron los resultados [8].

Posteriormente el especialista carga los ficheros de procesos y de reglas, generados por el sistema de base de conocimiento, en el sistema de entrenamiento y selecciona la forma en que desea evaluar al operario según los cuatro tipos de preguntas que permite el sistema: verdadero o falso, completar los espacios en blanco, selección múltiple y enlazar.

En las Figuras 4 - 7 se muestran los resultados de la evaluación del proceso en las etapas de fermentación y ruptura celular.



Fig. 4. Resultados de la evaluación del entrenamiento en la primera etapa de selección de variables

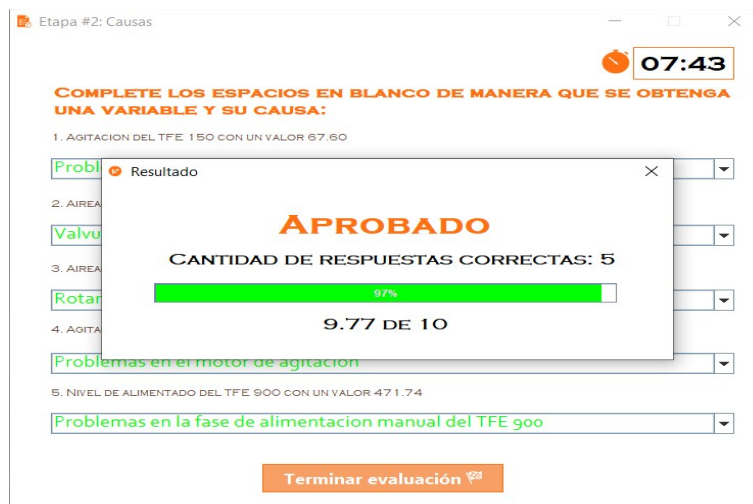


Fig. 5. Resultados de la evaluación del entrenamiento en la segunda etapa de selección de causas



Fig. 6. Resultados de la evaluación del entrenamiento en la tercera etapa de selección de recomendaciones



Fig. 7. Notas de la evaluación del entrenamiento del operario del proceso

Se realizaron varias corridas para las etapas del proceso y para cada una de las etapas que comprende el sistema, corroborando la veracidad de los resultados en cada ocasión. El sistema fue capaz de identificar cuando las respuestas fueron o no aceptadas, coincidiendo los resultados con los árboles de inferencia del proceso de producción de la estreptoquinasa recombinante [5].

4- Conclusiones

Se desarrolló una herramienta eficaz para la capacitación de operadores de procesos tecnológicos frente a situaciones críticas. El sistema no solo identifica y notifica alteraciones en el proceso, sino que también forma a los operadores en el diagnóstico de sus causas y les proporciona recomendaciones para restablecer la normalidad. Además, evalúa su desempeño y genera informes detallados, tanto para los operadores como para el tecnólogo principal, registrando su progreso y las soluciones implementadas. Las pruebas de funcionalidad confirmaron que el sistema responde de manera óptima ante los escenarios críticos evaluados, validando su eficacia y confiabilidad.

5- Referencias

1. Rivera, T. and A. Milián, *Uso de la estreptoquinasa en el tratamiento del infarto agudo de miocardio*. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, 2020. **26**(4): p. 10. Retrieved from: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1024>

2. Herrera Quispe, R.E., *Integración de los sistemas expertos como herramienta innovadora en procesos educativos: Implicaciones para la investigación académica*. Educación Superior, 2024. **11**: p. 87-95. Retrieved from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S251882832024000300087&nrm=i
[so](#)
3. Castro, R.J.C., et al., *La inteligencia artificial y sus diferencias con los sistemas expertos*. Journal TechInnovation, 2022. **1**(2): p. 88-96. Retrieved from: <https://doi.org/10.47230/Journal.TechInnovation.v1.n2.2022.88-96>
4. Granados Ferreira, J., *Análisis de la inteligencia artificial en las relaciones laborales*. Revista CES Derecho, 2022. **13**: p. 111-132. Retrieved from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S214577192022000100111&nrm=i
[so](#)
5. Alvarez Pérez, C., *Sistema de entrenamiento para operadores de las etapas de fermentación y ruptura celular del proceso de producción de Estreptoquinasa recombinante*, in *Facultad de Ingeniería Química*. 2025, Universidad Tecnológica de la Habana "José Antonio Echeverría", CUJAE.
6. Lemus, G.C., R.S. Llanes, and A.M.R. Riverón, *Sistema para gestionar bases de conocimiento en la industria alimentaria*. Revista Cubana de Ingeniería, 2018. **9**(2): p. 60-68.
7. Rodríguez Riverón, A.M., *Sistema para gestionar bases de conocimientos en la Industria Alimentaria*, in *Facultad de Ingeniería Química*. 2017, Universidad Tecnológica de La Habana "José Antonio Echeverría"; La Habana, Cuba. p. 84.
8. Montoto Montané, M., *Sistema para el entrenamiento de operarios en la Industria Alimentaria Cubana*, in *Facultas de Ingeniería Informática*. 2022, La Habana, Cuba: Universidad Tecnológica de La Habana: La Habana.

6- Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo declaran que no existe ningún conflicto de intereses que pueda influir en los resultados, interpretaciones o conclusiones presentadas en esta investigación. Esta tesis se ha desarrollado con fines exclusivamente académicos y científicos, sin participación de intereses comerciales, financieros o personales que puedan comprometer su objetividad.

7- Contribución de los autores

Cynthia Alvarez Pérez. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2780-2048>

Concibió y diseño el sistema de entrenamiento, desarrolló la investigación técnica, estableció la metodología experimental y redactó el manuscrito original de la tesis, además de realizar las revisiones y ediciones finales del documento.

Gil Cruz Lemus. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2792-0865>

Como tutor académico, supervisó el desarrollo del trabajo, proporcionó los recursos tecnológicos necesarios y validó los resultados obtenidos para garantizar su consistencia metodológica.

Ignacio Cabrera Rodríguez. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1623-2013> y Yan Lázaro Hernández Blanco. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1771-7083>

En su rol de consultores por parte del BioCen, participaron activamente en la curación de los datos del proceso industrial y en la validación de los modelos desarrollados con información operacional real.