
NORMA CUBANA

NC

ISO 10993-1: 2013
(Publicada por la ISO en 2009)

**EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE EQUIPOS MÉDICOS —
PARTE 1: EVALUACIÓN Y ENSAYOS MEDIANTE UN
PROCESO DE GESTIÓN DEL RIESGO
(ISO 10993-1: 2009, IDT)**

**Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a
risk management process**

ICS: 11.100.20

2. Edición Octubre 2013
REPRODUCCIÓN PROHIBIDA

Oficina Nacional de Normalización (NC) Calle E No. 261 El Vedado, La Habana. Cuba.
Teléfono: 830-0835 Fax: (537) 836-8048; Correo electrónico: nc@ncnorma.cu; Sitio
Web: www.nc.cubaindustria.cu



Cuban National Bureau of Standards

Prefacio

La Oficina Nacional de Normalización (NC), es el Organismo Nacional de Normalización de la República de Cuba y representa al país ante las organizaciones internacionales y regionales de normalización.

La elaboración de las Normas Cubanas y otros documentos normativos relacionados se realiza generalmente a través de los Comités Técnicos de Normalización. Su aprobación es competencia de la Oficina Nacional de Normalización y se basa en las evidencias del consenso.

Esta Norma Cubana:

- Ha sido elaborada por el Comité Técnico de Normalización NC/CTN 11 de Equipos Médicos, integrado por representantes de las siguientes entidades:
 - Centro de Biomateriales
 - Centro de Control Estatal de Equipos Médicos
 - Centro Nacional de Electromedicina
 - Centro Nacional de Ensayos Clínicos
 - Centro para el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos
 - Comisión Asesora de Equipos Médicos
 - Complejo Ortopédico “Frank País”
 - Grupo Nacional de Anestesiología
 - Grupo Nacional de Estomatología
 - Instituto de Oncología y Radiología
 - Instituto Central de Investigación Digital
 - Instituto Nacional de Investigaciones en Metrología
 - MEDICUBA
 - Oficina Nacional de Normalización
 - Red Funcional de Implantología
- Es una adopción idéntica por el método de traducción de la Norma Internacional ISO 10993-1: 2009 *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*.
- Sustituye a la NC-ISO 10993-1: 2005 Evaluación biológica de los equipos médicos – Parte 1: Evaluación y ensayo que ha sido técnicamente revisada.

© NC, 2013

Todos los derechos reservados. A menos que se especifique, ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida o utilizada en alguna forma o por medios electrónicos o mecánicos, incluyendo las fotocopias, fotografías y microfilmes, sin el permiso escrito previo de:

Oficina Nacional de Normalización (NC)

Calle E No. 261, Vedado, La Habana, Habana 4, Cuba.

Impreso en Cuba.

Índice

1	Ojeto y Campo de Aplicación	7
2	Normas para Consulta	7
3	Términos y Definiciones	8
3.1	Equipo Médico:	8
3.2	Material:.....	9
3.3	Producto Final:.....	9
3.4	Constituyente Químico:	9
3.5	Conjunto de Datos:	9
4	Principios Generales Aplicables a la Evaluación Biológica de Equipos Médicos	9
5	Categorización de los Equipos Médicos.....	13
5.1	Generalidades	13
5.2	Categorización por la naturaleza del contacto corporal	13
5.3	Categorización según la duración del contacto	15
6	Proceso de Evaluación Biológica	15
6.1	Caracterización del material	15
6.2	Ensayos de Evaluación Biológica	16
7	Interpretación de los datos de Evaluación Biológica y Determinación de la Seguridad Biológica Global	22
	Anexo A (Informativo) Ensayos de Evaluación Biológica.....	23
	Anexo B (Informativo) Orientación Sobre el Proceso de Gestión del Riesgo	24
	Anexo C (Informativo) Procedimiento recomendado para la Revisión de las Publicaciones	27
	Bibliografía.....	29

Tomado del Prólogo de la Norma Internacional adoptada

La Norma ISO 10993 consiste en las siguientes partes, bajo el título general Evaluación Biológica de Equipos Médicos:

- Parte 1: Evaluación y ensayos mediante un proceso de gestión del riesgo.
- Parte 2: Requisitos relativos a la protección de los animales.
- Parte 3: Ensayos de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.
- Parte 4: Selección de los ensayos para las interacciones con la sangre.
- Parte 5: Ensayos de citotoxicidad in vitro.
- Parte 6: Ensayos relativos a los efectos locales después de la implantación.
- Parte 7: Residuos de la esterilización por óxido de etileno.
- Parte 9: Marco para la identificación y cuantificación de productos potenciales de degradación.
- Parte 10: Ensayos de irritación y de hipersensibilidad retardada.
- Parte 11: Ensayos de toxicidad sistémica.
- Parte 12: Preparación de muestras y materiales de referencia.
- Parte 13: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de equipos médicos poliméricos.
- Parte 14: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de materiales cerámicos.
- Parte 15: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de metales y aleaciones.
- Parte 16: Diseño del estudio toxicocinético de productos de degradación y sustancias lixiviables.
- Parte 17: Establecimiento de los límites permisibles para sustancias lixiviables.
- Parte 18: Caracterización química de materiales.
- Parte 19: Caracterización fisicoquímica, morfológica y topográfica de los materiales (especificación técnica).
- Parte 20: Principios y métodos para ensayos de inmunotoxicología de equipos médicos (especificación técnica).

Futuras partes se ocuparán de otros aspectos relevantes de la Evaluación biológica.

Introducción

El objetivo principal de esta parte de la Norma NC-ISO 10993 es la protección de los seres humanos frente a los riesgos biológicos potenciales derivados de la utilización de equipos médicos. Su elaboración se ha compilado a partir de numerosas normas y directrices nacionales e internacionales relativas a la evaluación biológica de equipos médicos. Está prevista para ser un documento orientativo para la evaluación biológica de equipos médicos dentro de un proceso de gestión del riesgo, como parte de la evaluación y desarrollo globales de cada producto. Este enfoque combina la revisión y evaluación de los datos existentes a partir de todas las fuentes con la selección y aplicación de ensayos adicionales, cuando sea necesario, permitiendo así hacer una evaluación total de las respuestas biológicas a cada equipo médico pertinentes a la seguridad durante su utilización. Se debe tener en cuenta que el término "equipo médico" tiene un amplio alcance cuyos extremos abarcan desde un único material que puede existir en más de una forma física, hasta un instrumento o aparato complejo que consta de numerosos componentes hechos de más de un material.

La Norma NC-ISO 10993-1 contempla la determinación de los efectos de los equipos médicos sobre los tejidos, principalmente en una forma general, más que en una situación de un tipo de producto específico. Por tanto, para una evaluación de la seguridad biológica completa, clasifica a los equipos médicos de acuerdo con la naturaleza y duración de su contacto anticipado con los tejidos humanos cuando se utilizan los mismos, e indica en matrices, los conjuntos de datos biológicos que se creen pertinentes en la consideración de cada categoría de equipo médico.

El rango de los peligros biológicos es amplio y complejo. La interacción del tejido con un material constituyente solamente no se puede considerar de forma aislada del diseño integral del producto global. Por ello, al diseñar un equipo médico, la elección del mejor material con respecto a su interacción con un tejido podría resultar en un producto menos funcional, siendo la interacción con el tejido solamente una de un número de características a considerar al hacer tal elección. Cuando un material está previsto para interactuar con tejido para que realice su función, la evaluación biológica necesita tener esto en cuenta.

Las interacciones con tejidos que se consideran adversas, causadas por un material en una aplicación, podrían no ser consideradas como tales en una situación diferente. Los ensayos biológicos se basan, entre otras cosas, en métodos de ensayo *in vitro* y *ex vivo* y en modelos animales, de forma que el comportamiento anticipado cuando un equipo médico se usa en seres humanos se puede juzgar solamente con precaución, ya que no se puede concluir inequívocamente que las mismas reacciones del tejido ocurrirán también en esta especie.

Además, las diferencias entre individuos respecto a la forma de la respuesta al mismo material indican que algunos pacientes pueden tener reacciones adversas, incluso a materiales bien establecidos.

El papel de esta parte de la Norma NC-ISO 10993 es servir como un marco de referencia en el que planificar una evaluación biológica que, conforme el conocimiento científico hace avanzar nuestra comprensión de los mecanismos básicos de las respuestas de los tejidos, reduzca al mínimo el número y la exposición de los animales de ensayo dando preferencia a los ensayos de los constituyentes químicos y a los modelos *in vitro*, en situaciones en las que estos métodos proporcionan información igualmente pertinente a la obtenida a partir de los modelos *in vivo*.

No está previsto que la Norma NC-ISO 10993 -1 proporcione un conjunto rígido de métodos de ensayo, incluyendo criterios de éxito/fracaso del ensayo, dado que esto podría dar como resultado una restricción innecesaria del desarrollo y utilización de equipos médicos novedosos, o un falso sentido de seguridad en la utilización general de los equipos médicos. Cuando una aplicación particular lo justifica, los expertos en el producto o en el área de aplicación a la que atañe pueden optar por establecer ensayos y criterios específicos, descritos en una norma vertical específica del producto.

Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 está prevista para ser utilizada por profesionales, calificados de forma apropiada por su formación y experiencia, que sean capaces de interpretar sus requisitos y juzgar el resultado de la evaluación para cada equipo médico, teniendo en cuenta todos los factores pertinentes al producto, su utilización prevista y el conocimiento actual del equipo médico proporcionados por la revisión de las publicaciones científicas y la experiencia clínica previa.

El anexo A contiene una tabla informativa que es útil en general para identificar los conjuntos de datos biológicos recomendados en la evaluación de los equipos médicos, según su categoría del contacto corporal y la duración de la exposición clínica. El anexo B contiene una orientación sobre la aplicación del proceso de gestión del riesgo a los equipos médicos que abarca la evaluación biológica.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE EQUIPOS MÉDICOS — PARTE 1: EVALUACIÓN Y ENSAYOS MEDIANTE UN PROCESO DE GESTIÓN DEL RIESGO

1 Objeto y campo de aplicación

Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 describe:

- los principios generales que regulan la evaluación biológica de los equipos médicos mediante un proceso de gestión del riesgo;
- la categorización general de los equipos médicos, según sea la naturaleza y la duración del contacto con el cuerpo;
- la evaluación de los datos pertinentes existentes a partir de todas las fuentes;
- la identificación de carencias en los conjuntos de datos disponibles en base al análisis del riesgo;
- la identificación de los conjuntos de datos adicionales necesarios para analizar la seguridad biológica del equipo médico;
- la evaluación de la seguridad biológica del equipo médico.

Esta parte de la Norma NC-ISO 10993 no cubre los ensayos de materiales y productos que no entran en contacto directo o indirecto con el cuerpo del paciente, ni cubre los peligros biológicos derivados de cualquier fallo mecánico. Otras partes de la Norma NC-ISO 10993 cubren los ensayos específicos, según se indica en el prólogo.

2 Normas para consulta

Las normas que a continuación se indican son indispensables para la aplicación de esta norma. Para las referencias con fecha, sólo se aplica la edición citada. Para las referencias sin fecha se aplica la última edición de la norma (incluyendo cualquier modificación de ésta).

NC-ISO 10993-2 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 2: Requisitos relativos a la protección de los animales.

NC-ISO 10993-3 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 3: Ensayos de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.

ISO 10993-4 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 4: Selección de los ensayos para las interacciones con la sangre.

NC-ISO 10993-5 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 5: Ensayos de citotoxicidad in vitro.

NC-ISO 10993-6 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 6: Ensayos relativos a los efectos locales después de la implantación.

NC-ISO 10993-7 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 7: Residuos de la esterilización por óxido de etileno.

NC-ISO 10993-9 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 9: Marco para la identificación y cuantificación de productos potenciales de degradación.

ISO 10993-10 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 10: Ensayos de irritación y de hipersensibilidad retardada.

NC-ISO 10993-11 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 11: Ensayos de toxicidad sistémica.

NC-ISO 10993-12 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 12: Preparación de muestras y materiales de referencia.

NC-ISO 10993-13 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 13: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de equipos médicos poliméricos.

NC-ISO 10993-14 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 14: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de materiales cerámicos.

NC-ISO 10993-15 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 15: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de metales y aleaciones.

NC-ISO 10993-16 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 16: Diseño del estudio toxicocinético de productos de degradación y sustancias lixiviables.

NC-ISO 10993-17 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 17: Establecimiento de los límites permisibles para sustancias lixiviables.

NC-ISO 10993-18:2005 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 18: Caracterización química de materiales.

ISO/TS 10993-19 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 19: Caracterización fisicoquímica, morfológica y topográfica de los materiales.

ISO/TS 10993-20 Evaluación biológica de equipos médicos. Parte 20: Principios y métodos para ensayos de inmunotoxicología de equipos médicos.

NC-ISO 14971 Equipos médicos. Aplicación de la gestión de riesgos a los equipos médicos.

3 Términos y definiciones

Para los fines de este documento, se aplican los términos y definiciones siguientes:

3.1 equipo médico:

Cualquier instrumento, aparato, dispositivo, equipo, implante, reactivo o calibrador para diagnóstico *in vitro*, programa informático, material u otro artículo similar o relacionado, utilizado sólo o en combinación, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de:

- diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad;
- diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia;
- investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico;
- mantenimiento o prolongación de la vida;
- regulación de la concepción;
- desinfección de equipos médicos;

- proporcionar información para fines médicos mediante examen *in vitro* de muestras derivadas del cuerpo humano;

y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios.

NOTA 1 Esta definición ha sido desarrollada por el *Global Harmonization Task Force* (GHTF).

[Véase la definición 3.7 de la Norma NC-ISO 13485:2003]

NOTA 2 Productos que se podrían considerar Equipos Médicos en algunas jurisdicciones pero para los que no existe todavía un tratamiento armonizado, son:

- 1) productos de apoyo para las personas con discapacidad;
- 2) productos para el tratamiento/diagnóstico de enfermedades y lesiones en animales;
- 3) accesorios para Equipos Médicos (véase la nota 4);
- 4) sustancias para la desinfección;
- 5) productos que incorporan tejidos de origen animal y humano, que podrían cumplir los requisitos de la definición anterior pero que están sujetos a controles diferentes.

NOTA 3 Los accesorios previstos específicamente por los fabricantes para ser utilizados conjuntamente con un equipo médico "padre" para permitir que tal equipo médico alcance su finalidad prevista, deberían estar sujetos a la Norma ISO 10993.

NOTA 4 Los Equipos Médicos son diferentes de los fármacos/productos biológicos, y su evaluación biológica requiere un enfoque diferente.

3.2 material:

Cualquier polímero sintético o natural, metal, aleación, materia cerámica, u otra sustancia no viable, incluidos los tejidos convertidos en no viables, utilizados como un equipo médico o cualquier parte del mismo.

3.3 producto final:

Equipo médico en su estado "tal como se utiliza", definido por la especificación o etiquetado del fabricante.

3.4 constituyente químico:

Cualquier sustancia sintética o natural que se utiliza en un proceso para fabricar materiales y/o equipos médicos, tales como aditivos (antioxidantes, estabilizadores UV, colorantes, etc.), adyuvantes de procesamiento (disolventes, lubricantes, agentes antiespumantes, etc.).

3.5 conjunto de datos:

Información proveniente de una variedad de fuentes necesaria para caracterizar la respuesta biológica de un producto.

4 Principios Generales Aplicables a la Evaluación Biológica de Equipos Médicos

4.1 La evaluación biológica de cualquier material o equipo médico destinado a ser utilizado en seres humanos debe formar parte de un programa de evaluación biológica estructurado dentro de un proceso de gestión del riesgo de acuerdo con la Norma NC-ISO 14971, según se indica en la figura 1. El anexo B proporciona orientación sobre este proceso. La evaluación biológica se debe planificar, efectuar y documentar por profesionales con conocimientos y experimentados. Véase el anexo C sobre la forma de realizar una revisión de las publicaciones de datos existentes.

El plan de gestión del riesgo debería identificar los aspectos de la evaluación biológica que requieren competencias técnicas específicas y debe identificar a la(s) persona(s) responsable(s) de la evaluación de la seguridad biológica.

El programa de evaluación debe incluir decisiones informadas y documentadas que determinen las ventajas/desventajas y la pertinencia de:

a) las características físicas y químicas de los diversos materiales candidatos;

NOTA Cuando esta información está ya documentada dentro de la gestión del riesgo para el producto, se puede incluir por referencia.

b) cualquier historial de la utilización clínica o de los datos sobre la exposición en humanos;

c) cualquier estudios toxicológicos existentes y otros datos de seguridad biológica sobre el producto y materiales componentes, productos de degradación y metabolitos;

d) los procedimientos de ensayo.

La evaluación puede incluir tanto un estudio de la experiencia clínica y preclínica pertinente como ensayos reales. Tal evaluación podría resultar en la conclusión de que no es necesario ningún ensayo si el material tiene un historial de utilización segura demostrable en una función y forma física especificadas que son equivalentes a las del producto en fase de diseño.

4.2 En la selección de los materiales a utilizar en la fabricación del equipo médico, la primera consideración debe ser la adecuación para el fin previsto considerando las características y propiedades del material, que incluyen sus propiedades químicas, toxicológicas, físicas, eléctricas, morfológicas y mecánicas.

4.3 Los siguientes aspectos se deben tener en cuenta según su pertinencia respecto a la evaluación biológica global del producto:

a) el (los) material(es) de fabricación;

b) los aditivos previstos, los contaminantes y residuos del proceso (véase la Norma NC-ISO 10993-7 para los residuos de óxido de etileno);

c) las sustancias lixiviables (véase la Norma NC-ISO 10993-17);

d) los productos de degradación (véase la Norma NC-ISO 10993-9 para los principios generales y las Normas NC-ISO 10993-13,10993-14 y 10993-15 para los productos de degradación de polímeros, materiales cerámicos y metales, respectivamente);

e) otros componentes y sus interacciones en el producto final;

f) el funcionamiento y características del producto final;

g) las características físicas del producto final, incluyendo entre otras, la porosidad, tamaño de partícula, forma y morfología de la superficie.

La identificación de los constituyentes químicos del material y la consideración de la caracterización química (véase la Norma NC-ISO 10993-18) debe preceder a cualquier ensayo biológico (véase la figura 1).

Los efectos físicos del producto se deben considerar si afectan a la biocompatibilidad (véase la Especificación Técnica ISO/TS (siglas en inglés) 10993-19).

Para los productos implantables, además de los efectos sistémicos, se deberían considerar también los efectos locales para la evaluación de los riesgos.

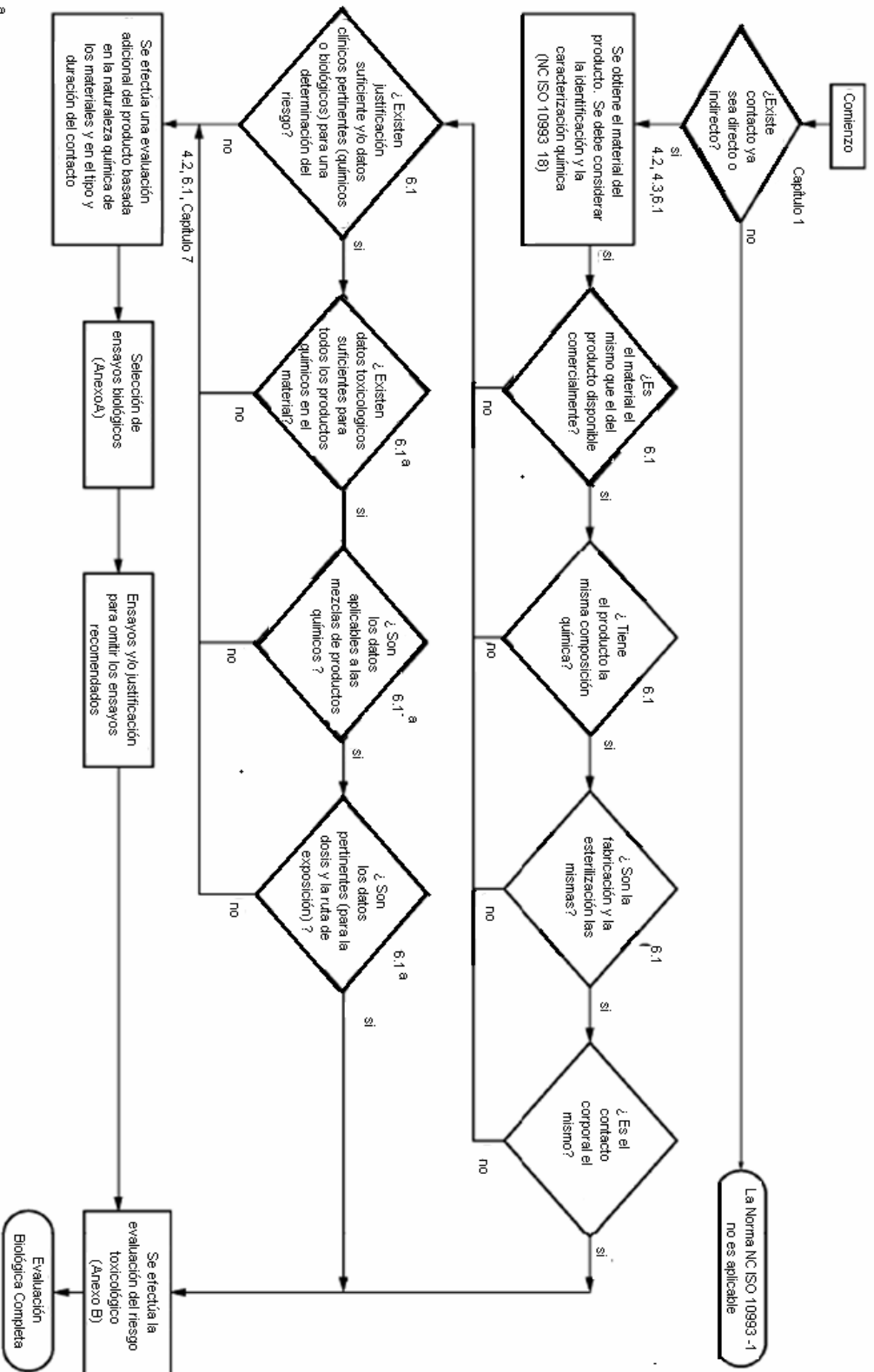
4.4 La elección de los ensayos y los datos requeridos en una evaluación biológica, y su interpretación, deben tener en cuenta la composición química de los materiales, incluyendo las condiciones de exposición, así como la naturaleza, el grado, la frecuencia y la duración de la exposición del equipo médico o de sus constituyentes al cuerpo, que permita la categorización de los productos para facilitar la selección de los ensayos apropiados (véase el capítulo 5). El rigor necesario en la evaluación biológica está determinado principalmente por la naturaleza, grado, duración y frecuencia de la exposición y los peligros identificados para el material.

4.5 Se deben considerar todos los posibles peligros biológicos de cada material y del producto final, pero esto no implica que sea necesario o práctico efectuar los ensayos para todos los peligros posibles (véanse los capítulos 5 y 6). Los resultados de los ensayos no pueden garantizar la ausencia de peligros biológicos potenciales, por eso las investigaciones biológicas deben de ir seguidas por observaciones cuidadosas de las reacciones adversas inesperadas o de episodios en humanos durante la investigación y utilización clínica del producto.

El rango de peligros biológicos posibles es amplio y puede incluir efectos a corto plazo tales como toxicidad aguda, irritación de la piel, ojos y superficies mucosas, hemólisis y trombogenicidad, efectos tóxicos crónicos y subcrónicos, sensibilización, alergia, genotoxicidad, carcinogenicidad, y efectos sobre la reproducción incluyendo la teratogenicidad.

En el apartado 4.5, reemplazar la figura 1 por la siguiente:

© NC



^a Este proceso sólo se aplica a los equipos médicos que están directa o indirectamente en contacto con el cuerpo del paciente

Figura 1 - Resumen del enfoque sistemático a la evaluación biológica de los equipos médicos como parte de un proceso de gestión de riesgo

4.6 La selección de cualquier ensayo *in vitro* o *in vivo* debe estar basada en las aplicaciones de uso final que se pretende para el equipo médico. Todos los ensayos se deben realizar de acuerdo con las mejores prácticas de laboratorio/calidad actuales/válidas reconocidas, por ejemplo, las buenas prácticas de laboratorio (GLP), la Regulación 39/04 “Principios de buenas prácticas de laboratorio no clínico de seguridad sanitaria o medioambiental, o la Norma NC-ISO/IEC 17025, “Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración”, si procede y los datos los deben evaluar profesionales informados competentes.

Los métodos de ensayo *in vitro*, que estén validados, estén disponibles de forma razonable y práctica y sean fiables y reproducibles se deben considerar en preferencia a los ensayos *in vivo*. Siempre que sea posible, se deben efectuar ensayos de *tamizaje (screening) in vitro* antes de iniciar los ensayos *in vivo*. Se deben conservar los datos del ensayo suficientemente completos para que se pueda efectuar un análisis independiente de los mismos.

4.7 Se deben reevaluar los materiales o el producto final si concurre alguna de las circunstancias siguientes:

- a) cualquier cambio en la fuente o en la especificación de los materiales utilizados en la fabricación del producto;
- b) cualquier cambio en la formulación, procesado, envase primario o esterilización del equipo médico;
- c) cualquier cambio en las instrucciones del fabricante o circunstancias esperadas relativas al almacenamiento, por ejemplo, cambios en la vida útil y/o en el transporte;
- d) cualquier cambio en la utilización prevista del equipo médico;
- e) cualquier evidencia de que el equipo médico. puede producir efectos adversos cuando se utiliza en seres humanos.

4.8 La evaluación biológica debe tener en cuenta la naturaleza y la movilidad de los constituyentes químicos en los materiales utilizados para fabricar el producto y otra información, otros ensayos no clínicos, estudios clínicos, y experiencia obtenida después de la comercialización para la determinación del riesgo global.

5 Categorización de los Equipos Médicos

5.1 Generalidades

Los Equipos Médicos se deben categorizar de acuerdo con la naturaleza y duración del contacto corporal según se describe en los apartados 5.2 y 5.3. La categorización de los Equipos Médicos facilita la identificación de los conjuntos de datos apropiados (véase el Anexo A).

La evaluación de cualquier equipo médico; que no esté comprendido en una de las categorías descritas debe seguir los principios generales contenidos en esta parte de la Norma NC-ISO 10993. Determinados productos pueden pertenecer a más de una categoría, en cuyo caso se debe efectuar la evaluación apropiada para cada categoría.

5.2 Categorización por la naturaleza del contacto corporal

5.2.1 Productos que entran en contacto con la superficie

Estos incluyen los Equipos Médicos en contacto con lo siguiente:

a) Piel

- productos que entran en contacto solamente con superficies de piel intacta.

EJEMPLOS Electroodos, prótesis externas, cintas de fijación, vendas de compresión y monitores de diversos tipos.

a) Membranas mucosas

- productos que entran en contacto con membranas mucosas intactas.

EJEMPLOS Lentes de contacto, sondas uretrales, productos intravaginales e intraintestinales (tubos estomacales, sigmoidoscopios, colonoscopios, gastroscopios), tubos endotraqueales, broncoscopios, algunas prótesis dentales y dispositivos ortodónticos.

b) superficies desgarradas o comprometidas

- productos que entran en contacto con superficies del cuerpo desgarradas o de otra forma comprometidas.

EJEMPLOS Vendajes o productos cicatrizantes y parches oclusivos, para úlceras, quemaduras y tejido granular.

5.2.2 Productos con comunicación externa

Los productos con comunicación externa se deben categorizar de acuerdo con su contacto con los lugares de aplicación siguientes:

a) Torrente sanguíneo, indirecto

- productos que entran en contacto con el torrente sanguíneo en un punto y sirven como un conducto de entrada al sistema vascular.

EJEMPLOS Equipos para la administración de soluciones, equipos de extensión, equipos de transferencia y equipos de administración sanguínea.

b) Tejido/hueso/dentina

- productos que entran en contacto con tejido, hueso o sistema de pulpa/dentina.

EJEMPLOS Laparoscopios, artroscopios, sistemas de drenaje, cementos dentales, materiales de obturación dental y grapas cutáneas.

c) torrente circulatorio sanguíneo

- productos que entran en contacto con el torrente circulatorio sanguíneo.

EJEMPLOS Catéteres intravasculares, electrodos de marcapasos temporales, oxigenadores, tubos y accesorios de oxigenadores extracorpóreos, dializadores, tubos y accesorios de diálisis, hemoadsorbentes e inmunoabsorbentes.

5.2.3 Productos Implantables

Los productos implantables se deben categorizar de acuerdo con su contacto con los lugares de aplicación siguientes:

a) Tejido/hueso

- productos que entran en contacto principalmente con hueso.

EJEMPLOS Clavos y placas ortopédicas, prótesis articulares, prótesis óseas, cementos óseos y productos intraóseos.

- productos que entran en contacto con tejidos y sus fluidos.

EJEMPLOS Marcapasos, productos para administración de medicamentos, sensores y estimuladores neuromusculares, sustitutos de tendones, implantes mamarios, laringes artificiales, implantes subperiosteales, clips de ligadura y dispositivos intrauterinos.

c) Sangre

- productos que entran en contacto principalmente con la sangre.

EJEMPLOS Electrodo de marcapasos, fístulas arteriovenosas artificiales, válvulas cardíacas, injertos vasculares, catéteres para administración interna de medicamentos y productos de ayuda ventricular.

5.3 Categorización según la duración del contacto

Los Equipos Médicos se deben categorizar de acuerdo con la duración anticipada del contacto de la forma siguiente:

- a) exposición limitada (A): productos cuya utilización o contacto único acumulativo, o múltiple o repetido es no mayor de 24 h;
- b) exposición prolongada (B): productos cuya utilización o contacto a largo plazo único acumulativo, múltiple o repetido puede previsiblemente sobrepasar 24 h pero no 30 días;
- c) contacto permanente (C): productos cuya utilización o contacto a largo plazo único acumulativo, múltiple o repetido es superior a 30 días.

Si un material o producto se puede adscribir a más de una categoría según la duración del contacto, se deben aplicar los ensayos y/o consideraciones de evaluación más rigurosos. En el caso de exposiciones múltiples al producto, la decisión sobre la categoría en la que adscribir un producto debe tener en cuenta el efecto acumulativo potencial, considerando el periodo de tiempo durante el que ocurren estas exposiciones. Si un producto está previsto que cambie en el transcurso de su vida útil, como aquéllos que se polimerizan y/o biodegradan *in situ*, se deben efectuar evaluaciones separadas para los diferentes estados del producto. Por ejemplo, para un pegamento biodegradable previsto para polimerizarse *in situ*, los diferentes estados del producto incluirían los componentes de partida, los productos de reacción intermedios, el material totalmente polimerizado y los productos de degradación.

6 Proceso de evaluación biológica

6.1 Caracterización del material

La caracterización del material es una primera etapa crucial en el proceso de evaluación biológica. El alcance de la caracterización química requerida depende de los datos de seguridad y toxicológicos preclínicos y clínicos que existan, y de la naturaleza y duración del contacto corporal con el equipo médico; pero, como mínimo, la caracterización debe contemplar los productos químicos constituyentes del producto y los posibles procesos residuales de los adyuvantes o aditivos utilizados en su fabricación. La caracterización del material se describe en la Norma NC-ISO 10993-18 y en la Especificación Técnica ISO/TS 10993-19.

La Figura 1 indica cómo las diferentes etapas en el proceso de caracterización química se concatenan con los puntos de decisión de la evaluación biológica global. Si la combinación de todos los materiales, productos químicos y procesos tiene un historial establecido de utilización

segura en la aplicación prevista, entonces podría no ser necesaria ninguna caracterización ni evaluación biológica adicional. Se deberían establecer o medir la identidad y cantidad de materiales y productos químicos novedosos presentes.

Para los extraíbles y lixiviables del producto que tienen datos toxicológicos conocidos pertinentes a la dosis prevista y para los cuales existe la ruta y frecuencia de exposición que indican márgenes de seguridad adecuados, la necesidad de ensayos adicionales es previsiblemente mínima o no existente. Para productos que tienen mezclas de productos químicos lixiviables conocidas, se deberían considerar las sinergias potenciales de los productos químicos lixiviables.

Los resultados de la determinación del riesgo pueden llevar a la conclusión que es necesaria la caracterización adicional del material, por ejemplo, cuando el margen de seguridad no se considera adecuado si resulta lixiviada la cantidad entera de un producto químico particular. En tales casos, se pueden utilizar ensayos de extracción apropiados que simulen la exposición clínica para estimar el grado de exposición clínica al constituyente químico. La aceptabilidad del nivel de lixiviables se debe establecer de acuerdo con la Norma NC-ISO 10993-17.

Cuando existe el potencial de degradación en las condiciones de fabricación, esterilización, transporte, almacenamiento, y utilización del producto, se deben caracterizar la presencia y naturaleza de los productos de degradación de acuerdo con las Normas NC-ISO 10993-9, NC-ISO 10993-13, NC-ISO 10993-14, e NC-ISO 10993-15.

6.2 Ensayos de evaluación biológica

6.2.1 Generalidades

Se determina toda la información que de forma razonable y factible esté disponible y se compara con el (los) conjunto(s) de datos necesario(s) para determinar la seguridad biológica del producto (véanse el anexo A y el capítulo 4). Se identifica cualquier dato o ensayo adicional necesario para completar los conjuntos de datos requeridos para efectuar la determinación del riesgo.

La Norma NC-ISO 10993-2 es aplicable a cualquier ensayo *in vivo* que se esté considerando. No se deben efectuar ensayos *in vivo* adicionales cuando:

- 1) existen resultados disponibles a partir de estudios pertinentes que se han realizado previamente; o
- 2) los datos preclínicos y clínicos existentes, incluyendo el historial de utilización segura, cumplen los requisitos de la evaluación biológica y por tanto, no sería ético realizar ensayos adicionales en animales. Al determinar la pertinencia de los datos relativos a la utilización previa de un material para la evaluación biológica, se debería tener en cuenta el nivel de confianza en los datos históricos. El Anexo C de la Norma NC-ISO 10993-18:2010 da algunos principios informativos para juzgar la equivalencia toxicológica.

Además de los principios generales dados en el capítulo 4, se debe aplicar lo siguiente cuando los ensayos biológicos de equipos médicos se consideran necesarios como parte del proceso de gestión del riesgo global.

- a) Los ensayos se deben realizar sobre el producto final estéril, o muestras representativas del producto final o de los materiales procesados de la misma forma que el producto final (incluida la esterilización).
- b) La elección de los procedimientos de ensayo debe tener en cuenta:

- 1) la naturaleza, el grado, la duración, la frecuencia y las condiciones de la exposición o contacto de los seres humanos con el producto con arreglo a su utilización normal prevista;
 - 2) la naturaleza física y química del producto final;
 - 3) la actividad toxicológica de los productos químicos en la formulación del producto final;
 - 4) que determinados ensayos (por ejemplo, los que están destinados a evaluar los efectos sistémicos) pueden no ser aplicables cuando se ha excluido la presencia de productos químicos lixiviables, o cuando los productos químicos tienen un perfil de toxicidad conocido y aceptable que permite la utilización segura por evaluación de acuerdo con la Norma NC-ISO 10993-17 y por determinación del riesgo de acuerdo con la Norma NC-ISO 14971;
 - 5) la relación entre el área de la superficie del producto y el tamaño del cuerpo receptor;
 - 6) la información existente basada en la literatura publicada, en la experiencia previa y en los ensayos no clínicos;
 - 7) la sensibilidad y especificidad del ensayo que se está considerando en relación con el conjunto de datos de la evaluación biológica;
 - 8) que la protección de los seres humanos es el objetivo principal de esta parte de la Norma NC-ISO 10993; un objetivo secundario es asegurar el bienestar de los animales y reducir al mínimo el número y la exposición de los animales de ensayo.
- c) Si se preparan extractos de los productos, los disolventes y las condiciones de extracción utilizadas deben ser apropiados a la naturaleza y utilización del producto final, así como a la bondad de predicción del método de ensayo (tal como el propósito del ensayo, la justificación, la sensibilidad, la especificidad, etc.) (véase la Norma NC-ISO 10993-12).
- d) Cuando sea apropiado, se deberían utilizar controles positivos y negativos.

Los métodos de ensayo utilizados en la evaluación biológica deben ser sensibles, precisos y exactos. Todos los ensayos se deben realizar de conformidad con las buenas prácticas de laboratorio y de los Sistemas de Gestión de la Calidad actuales, válidas y reconocidas, por ejemplo, las buenas prácticas de laboratorio (BPL) o la Norma NC-ISO/IEC 17025, si procede.

Los resultados de los ensayos deberían ser reproducibles (intralaboratorio) así como repetibles (interlaboratorios) y robustos.

6.2.2 Descripción de los ensayos

6.2.2.1 Generalidades

Los ensayos de evaluación descritos en los apartados 6.2.2.2 a 6.2.2.15 se deben considerar y efectuar cuando sea necesario para completar los conjuntos de datos necesarios para la evaluación biológica del equipo médico particular. Cuando los datos existentes son adecuados, no se requiere ningún ensayo adicional (véase el Anexo A).

Debido a la diversidad de Equipos Médicos, se reconoce que no todos los ensayos identificados en una categoría serán necesarios ni factibles (véase la Norma NC-ISO 14971) para un producto dado. Es indispensable para los ensayos que cada producto se considere con sus propias cualidades.

Pueden ser necesarios ensayos adicionales no indicados en la tabla (por ejemplo, biodegradación y toxicocinética).

6.2.2.2 Citotoxicidad

Se deben utilizar ensayos de citotoxicidad empleando técnicas de cultivo celular para determinar la lisis celular (muerte de las células), la inhibición del crecimiento celular, la formación de colonias, y otros efectos sobre las células causados por los Equipos Médicos, los materiales y/o sus extractos (véase la Norma NC-ISO 10993-5).

6.2.2.3 Hipersensibilidad de tipo retrasado

Los ensayos de hipersensibilidad se deben utilizar para estimar el potencial de sensibilización por contacto de los Equipos Médicos, materiales y/o sus extractos, utilizando un modelo animal apropiado (véase la Norma ISO 10993-10).

Estos ensayos son importantes porque la exposición o el contacto con incluso cantidades ínfimas de sustancias lixiviables potenciales puede dar lugar a reacciones alérgicas o de sensibilización.

6.2.2.4 Irritación (incluyendo la reactividad intracutánea)

Los ensayos de irritación se deben utilizar para estimar el potencial de irritación de los Equipos Médicos, materiales y/o sus extractos, utilizando un lugar apropiado para la aplicación tal como la piel, los ojos y las membranas mucosas en un modelo apropiado. El (los) ensayo(s) efectuado(s) debe(n) ser apropiado(s) para la ruta de aplicación (piel, ojo, mucosa) y para la duración de la exposición o del contacto (véase la Norma ISO 10993-10).

El ensayo de reactividad intracutánea se debe utilizar para evaluar la reacción localizada del tejido a los extractos del equipo médico. Este ensayo es aplicable cuando la determinación de la irritación por ensayos dérmicos o sobre las mucosas es inapropiada (por ejemplo, cuando los Equipos Médicos se implantan o tienen contacto con la sangre). Este ensayo podría también ser útil cuando los extraíbles son hidrofóbicos (véase la Norma ISO 10993-10).

6.2.2.5 Toxicidad sistémica (aguda)

Los ensayos de toxicidad sistémica aguda se deben utilizar cuando el contacto permite la adsorción potencial de lixiviables y productos de degradación tóxicos, para estimar los efectos nocivos potenciales de una exposición única o de exposiciones múltiples a Equipos Médicos, materiales y/o sus extractos durante un período inferior a 24 h en un modelo animal (véase la Norma NC-ISO 10993-11).

Los ensayos de pirogenicidad se incluyen para detectar las reacciones pirogénicas mediadas por el material de extractos de Equipos Médicos o de materiales. Ningún ensayo único puede diferenciar las reacciones pirogénicas que son mediadas por el material de aquéllas debidas a la contaminación por endotoxinas.

Si es factible, los ensayos de toxicidad sistémica aguda se pueden combinar con los protocolos de ensayo de toxicidad subaguda y subcrónica y de implantación.

6.2.2.6 Toxicidad subaguda y subcrónica

Los ensayos de toxicidad subaguda y subcrónica se deben efectuar para determinar los efectos de una exposición o contacto único, o de exposiciones o contactos múltiples a los Equipos Médicos, materiales y/o sus extractos durante un período no inferior a 24 h y no superior al 10 % de la vida total del animal de ensayo (por ejemplo, hasta 13 semanas en ratas).

Se puede prescindir de estos ensayos si los datos disponibles de la toxicidad crónica de los materiales pertinentes son suficientes para permitir evaluar la toxicidad subaguda y subcrónica. La razón para prescindir de estos ensayos se debe incluir en el informe de evaluación biológica global. Estos ensayos deben ser apropiados para la ruta y duración del contacto.

Los ensayos de toxicidad subaguda y subcrónica se dan en la Norma NC-ISO 10993-11. Si es factible, los protocolos de ensayo de toxicidad sistémica subaguda y subcrónica se pueden ampliar para incluir protocolos de ensayo de implantación para evaluar efectos sistémicos y locales subagudos y subcrónicos.

6.2.2.7 Genotoxicidad

Se debe utilizar una batería de ensayos de genotoxicidad *in vitro* empleando cultivos celulares de mamíferos o no mamíferos u otras técnicas, para determinar riesgo potencial de mutaciones genéticas, cambios en la estructura o en el número de cromosomas, y otros posibles efectos tóxicos sobre el ADN o los genes causados por los Equipos Médicos, los materiales y/o sus extractos.

Si cualquiera de los ensayos *in vitro* son positivos, se deben efectuar ensayos de mutagenidad *in vivo* o se debe suponer que el material es mutagénico (véase la Norma NC-ISO 10993-3).

6.2.2.8 Implantación

Los ensayos de implantación se deben utilizar para determinar los efectos patológicos locales sobre tejidos vivos, tanto a nivel macroscópico como microscópico, de una muestra de un material o producto final que se implanta quirúrgicamente o se coloca dentro de un lugar o tejido de implantación apropiado para la aplicación prevista (por ejemplo, los ensayos de utilización dental especiales). Estos ensayos deben ser apropiados para la vía y la duración del contacto.

Si es factible, los protocolos del ensayo de implantación se pueden ampliar para evaluar tanto efectos locales como sistémicos para cumplir los requisitos de los ensayos de toxicidad aguda, subaguda, subcrónica y crónica (véase la Norma NC-ISO 10993-6).

6.2.2.9 Hemocompatibilidad

Los ensayos de hemocompatibilidad se deben utilizar para evaluar los efectos producidos sobre la sangre o sus componentes por equipos médicos o materiales que entran en contacto con la sangre, utilizando un modelo o sistema apropiado.

Un ensayo de hemocompatibilidad, el ensayo de hemólisis, determina el grado de lisis de los hematíes y la liberación de hemoglobina causadas por los equipos médicos, materiales y/o sus extractos *in vitro*.

Otros ensayos de hemocompatibilidad específicos se pueden diseñar también para simular la geometría, condiciones de contacto y dinámica de flujo del producto o material durante las aplicaciones clínicas y determinar las interacciones sangre/material/producto (véase la Norma ISO 10993-4).

6.2.2.10 Toxicidad crónica

Los ensayos de toxicidad crónica se deben utilizar para determinar los efectos de una o múltiples exposiciones a los Equipos Médicos, materiales y/o sus extractos durante un período importante de la vida del animal de ensayo (por ejemplo, normalmente 6 meses en ratas). Estos ensayos deben ser apropiados para la vía y la duración de exposición o contacto (véase la Norma ISO 10993-11).

Si es factible, el protocolo de ensayo de toxicidad sistémica crónica se puede ampliar para incluir un protocolo del ensayo de implantación para evaluar tanto efectos sistémicos crónicos como efectos locales.

6.2.2.11 Carcinogenicidad

Si no existe información de otras fuentes, se deben considerar los ensayos de carcinogenicidad potencial del producto/material. Sin embargo, es poco frecuente que los ensayos de carcinogenicidad se consideren apropiados para equipos médicos (véase la Norma NC-ISO 10993-3). Los ensayos de carcinogenicidad se deben utilizar para determinar el potencial tumorigénico de los equipos médicos, los materiales y/o sus extractos a partir de una o múltiples exposiciones o contactos durante un período que abarque una gran parte de la vida del animal de ensayo. Los ensayos de carcinogenicidad deberían ser apropiados para la vía y la duración de exposición o contacto; los estudios durante toda la vida o los modelos transgénicos pueden ser apropiados. Estos ensayos se pueden diseñar para examinar a la vez la toxicidad crónica y la tumorigenicidad en un único estudio experimental.

6.2.2.12 Toxicidad sobre la función reproductora y el desarrollo

Los ensayos de toxicidad sobre la función reproductora y el desarrollo se deben utilizar para evaluar los efectos potenciales de los equipos médicos, los materiales y/o sus extractos sobre la función reproductora, el desarrollo embrionario (teratogenicidad) y el desarrollo prenatal y postnatal precoz. Los ensayos o bioensayos de toxicidad sobre la función reproductora/desarrollo se deben efectuar solamente cuando el producto tiene un efecto potencial sobre el potencial reproductor del sujeto. Además, tales ensayos se deberían considerar para los productos/materiales utilizados durante el embarazo. El lugar de aplicación del producto es el criterio primario cuando se considera llevar a cabo los ensayos. Los ensayos de toxicidad sobre la función reproductora y el desarrollo se describen en la Norma NC-ISO 10993-3.

6.2.2.13 Biodegradación

Los ensayos de biodegradación se deben considerar si:

- a) el producto está diseñado como biodegradable; o
- b) el producto está previsto para ser implantado durante más de 30 d; o
- c) una consideración informada del (de los) material(es) indica que se podrían desprender sustancias tóxicas durante el contacto corporal.

Se deben describir y documentar los parámetros que influyen sobre la velocidad de degradación.

Se deberían describir los mecanismos de biodegradación. Estos mecanismos se deberían simular *in vitro* para determinar las velocidades de degradación y liberación de productos químicos potencialmente tóxicos para estimar la exposición. Pueden ser necesarios ensayos *in vivo* para evaluar la biodegradación de un material.

Los ensayos de biodegradación podrían no ser necesarios si los productos probables de degradación se generan en las cantidades predichas, y se producen a una velocidad similar a aquéllos que tienen un historial de utilización clínica segura; y/o si son partículas, están presentes en un estado físico, es decir, distribución de tamaños y forma, similar al de aquéllos con un historial de utilización clínica segura o si ya existen datos de degradación suficientes pertinentes a las sustancias y productos de degradación en la utilización prevista.

Una estructura general para los ensayos de biodegradación se da en la Norma NC-ISO 10993-9.

Los ensayos de biodegradación *in vitro* específicos para polímeros, materiales cerámicos y metales se describen en la Norma NC-ISO 10993-13, NC-ISO 10993-14 e NC-ISO 10993-15 respectivamente.

6.2.2.14 Estudios toxicocinéticos

El propósito de efectuar estudios toxicocinéticos es evaluar la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de un producto químico que se sabe es tóxico o cuya toxicidad es desconocida. Estos estudios servirán también para determinar la dosis administrada al (a los) órgano(s) diana para determinar cualquier peligro para la salud utilizando el modelo farmacocinético basado en la fisiología (PBPK). La extrapolación de los resultados del ensayo a otros géneros, edades, especies y dosis/exposiciones puede ser posible, pero requiere que se exponga y se explique el dictamen crítico emitido por los expertos.

La necesidad de efectuar estudios toxicocinéticos *in vivo*, para determinar los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los lixiviables y productos de degradación de equipos médicos, materiales y/o sus extractos (véanse 6.2.2.13 y la Norma NC-ISO 10993-16) se debe considerar según sean los resultados de los estudios de biodegradación *in vitro*.

Cuando se decida efectuar o no estudios toxicocinéticos como parte de la evaluación biológica de un equipo médico, se deben tener en cuenta el producto final y sus constituyentes químicos, incluyendo los productos de degradación y lixiviables potenciales y designados, en combinación con la utilización prevista del producto (véanse 6.2.2.13).

Si procede, los procesos de degradación teóricos se deben investigar antes de los estudios toxicocinéticos mediante experimentos *in vitro* (por ejemplo, tejido, homogeneizados o células), no solamente por razones del bienestar de los animales dadas en la Norma NC-ISO 10993-2, sino también para determinar los productos de degradación probables y no solo posibles.

Los estudios toxicocinéticos se deben considerar si:

- a) el producto está diseñado para ser bioresorbible; o
- b) el producto es un implante con contacto permanente, y se conoce que existe o es probable que ocurra biodegradación o corrosión significativa, y/u ocurre la migración de lixiviables del producto; o

c) se sabe o es probable que cantidades importantes de productos de degradación y lixiviables potencialmente tóxicos o reactivos se liberan de un equipo médico al interior del cuerpo durante la utilización clínica.

Los estudios toxicocinéticos no se requieren si se ha estimado que las velocidades alcanzadas o esperadas de liberación de productos de degradación y lixiviables desde un producto o material particular proporcionan niveles seguros de exposición clínica después de consultar la experiencia histórica significativa, o si ya existen datos toxicológicos suficientes o datos toxicocinéticos pertinentes a los productos de degradación y lixiviables.

La liberación de lixiviables y productos de degradación desde metales, aleaciones y productos cerámicos es normalmente demasiado baja para justificar los estudios toxicocinéticos, a menos que el material esté diseñado para experimentar biodegradación.

El diseño del estudio toxicocinético para los productos de degradación y lixiviables se da en la Norma NC-ISO 10993-16.

6.2.2.15 Inmunotoxicología

La Especificación Técnica ISO/TS 10993-20 proporciona una visión general de inmunotoxicología con una referencia particular a la inmunotoxicidad potencial de los Equipos Médicos. Los ensayos de inmunotoxicidad se deben considerar basándose en la naturaleza química de los materiales de fabricación y en los datos de fuentes que sugieren la existencia de efectos inmunotoxicológicos o si se desconoce el potencial inmunogénico de algún constituyente químico.

7 Interpretación de los datos de evaluación biológica y determinación de la seguridad biológica global

Evaluadores expertos que posean el conocimiento y la experiencia necesarios deben determinar y documentar lo siguiente:

- a) la estrategia y contenido del programa para la evaluación biológica del equipo médico;
- b) los criterios para determinar la aceptabilidad del material para el fin previsto, en línea con el plan de gestión del riesgo;
- c) la exactitud de la caracterización del material;
- d) la justificación para la selección y/o decisión de prescindir de los ensayos;
- e) la interpretación de los datos existentes y de los resultados de los ensayos;
- f) la necesidad de cualquier dato adicional para completar la evaluación biológica;
- g) las conclusiones sobre la seguridad biológica global del equipo médico.

El Anexo A muestra los ensayos de evaluación general que se deberían considerar para cada producto y categoría de duración.

Debido a la diversidad de los Equipos Médicos, se reconoce que no todos los ensayos identificados en una categoría serán necesarios o factibles para cualquier equipo médico dado. Es indispensable para los ensayos que cada producto se considere con sus propias cualidades.

Anexo A
(informativo)

Ensayos de Evaluación Biológica

La tabla A. 1 es un esquema para el desarrollo de un programa de evaluación y no es una lista de comprobación (véase el capítulo 6). Para Equipos Médicos particulares, pueden ser necesarios conjuntos diferentes de ensayos, incluyendo más o menos de éstos que los indicados en la tabla A. 1. Además, del esquema de la tabla A. 1, se debería considerar lo siguiente basándose en la determinación del riesgo, que considera la naturaleza y duración específicas de la exposición: toxicidad crónica, carcinogenicidad, biodegradación, toxicocinética, inmunotoxicidad, toxicidad para la función reproductora/desarrollo u otras toxicidades órgano-específicas.

Tabla A.1 – Ensayos de evaluación a considerar

Categorización del producto sanitario según			Efecto biológico							
Naturaleza del contacto corporal (véase 5.2)	Contacto	Duración del contacto (véase 5.3) A - limitada (≤ 24 h) B - prolongada (> 24 h hasta 30 días) C - permanente (> 30 días)	Citotoxicidad	Sensibilización	Irritación o reactividad intracutánea ^a	Toxicidad sistémica (aguda)	Toxicidad subcrónica (toxicidad subaguda)	Genotoxicidad	Implantación	Hemocompatibilidad
Categoría										
Producto de superficie	Piel	A	X ^a	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X					
	Membrana mucosa	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
	Superficies desgarradas o comprometidas	A	X	X	X					
		B	X	X	X					
		C	X	X	X		X	X		
Producto con comunicación externa	Torrente sanguíneo, indirecto	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X				X
		C	X	X		X	X	X		X
	Tejido/hueso/dentina	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Torrente circulatorio sanguíneo	A	X	X	X	X				X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X
Producto implantable	Tejido/Hueso	A	X	X	X					
		B	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	
	Sangre	A	X	X	X	X	X		X	X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X

^a Las cruces indican los puntos finales de datos que pueden ser necesarios para una evaluación de la seguridad biológica, basada en un análisis del riesgo. Cuando los datos existentes son adecuados, no se requieren ensayos adicionales.

Anexo B (informativo)

Orientación sobre el Proceso de Gestión del Riesgo

B.1 Generalidades

Este anexo describe un proceso continuo mediante el cual un fabricante puede identificar los peligros biológicos asociados con los equipos médicos, estimar y evaluar los riesgos, controlar estos riesgos, y monitorizar la eficacia del control.

B.2 Proceso de gestión del riesgo

B.2.1 Generalidades

La tabla A. 1 se debería utilizar al efectuar una determinación del riesgo biológico para identificar las áreas de interés a contemplar en la revisión de las publicaciones, experiencia clínica y ensayos. Se deberían evaluar los riesgos que plantean los peligros biológicos identificados. La evaluación de la seguridad biológica de un equipo médico debería ser una estrategia planificada en cada caso individual para identificar los peligros y estimar mejor los riesgos de los peligros conocidos. La estrategia de los ensayos debería incluir una justificación para la selección de los ensayos y/o la decisión de prescindir de los mismos. La justificación debería ser un plan claro, conciso, lógico y científicamente razonado para evaluar la seguridad biológica que demuestre que se han considerado todos los peligros biológicos y se han determinado y controlado los riesgos relevantes.

Basada en el proceso de gestión del riesgo descrito en la Norma NC-ISO 14971, la evaluación biológica de los equipos médicos y sus materiales comprende los elementos siguientes.

B.2.2 Análisis del riesgo

B.2.2.1 Utilización prevista/características del producto

- a) Se define cada material/producto y su uso, y su uso incorrecto razonablemente previsible.
- b) Caracterización física y química de cada material/producto.

B.2.2.2 Identificación del peligro biológico

- a) Identificación de peligros en los materiales, aditivos, adyuvantes del proceso, y otros lixiviables potenciales.
- b) Caracterización de los peligros derivados de los constituyentes químicos:
 - datos toxicológicos de los materiales componentes;
 - relación dosis-respuesta;
 - naturaleza de la toxicidad.

- c) Caracterización de los peligros no derivados de los constituyentes químicos.

B.2.2.3 Determinación de la exposición

- a) Velocidad y patrón de la liberación de sustancias lixiviables.
- b) Forma física.
- c) Se estima la exposición del paciente (cantidades totales o clínicamente disponibles).

B.2.2.4 Estimación del riesgo

- a) Información sobre la utilización previa de materiales, aditivos, adyuvantes del proceso y otros lixiviables potenciales.
- b) Datos de la evaluación biológica.
- c) Datos de los ensayos clínicos y experiencia clínica.
- d) Estimación del riesgo por identificación de los peligros y determinación de la exposición.

B.2.2.5 Evaluación del riesgo

- a) Se evalúa el riesgo estimado frente a los criterios de aceptabilidad (predeterminados en el plan de gestión del riesgo).
- b) Se determina si es necesario el control del riesgo.

B.2.2.6 Control del riesgo

- a) Reducción del riesgo.
- b) Análisis de opciones incluyendo la viabilidad.
- c) Implementación de las medidas de control del riesgo.
- d) Evaluación del riesgo residual y comunicación sobre el riesgo.
- e) Determinación del beneficio.
- f) Análisis del riesgo/beneficio.
- g) Otros peligros generados - generados por las medidas de control,
- h) Exhaustividad del control del riesgo.

B.2.3 Evaluación del riesgo/beneficio residual global

- a) Se evalúa el riesgo residual global frente a los criterios de aceptabilidad (predeterminados en el plan de gestión del riesgo).
- b) Aceptación del riesgo global.
- c) Evaluación del beneficio global.
- d) Análisis del riesgo/beneficio global.

B.2.4 Informe de la evaluación biológica

- a) Se documentan los resultados en un informe.

B.2.5 Información posproducción

Se documenta la experiencia post-producción.

- a) Se revisa la experiencia de gestión del riesgo.

B.3 Ensayos e informes del ensayo

Siguiendo los criterios de la Norma NC-ISO 14971, si la evaluación del riesgo biológico concluye a partir de los datos existentes que los riesgos identificados son aceptables, no se necesita ningún ensayo adicional. En caso contrario, se debería obtener información adicional.

Se deberían efectuar ensayos solamente si se juzga probable que los ensayos adicionales contribuyen a alcanzar una conclusión, es decir, la justificación para los ensayos se debería basar en un análisis de los riesgos pertinentes a partir de los datos existentes.

Los informes del ensayo deberían incluir evidencia descriptiva, una determinación de los datos encontrados, y una determinación cualitativa de su aceptabilidad.

Es esencial y se debería proporcionar una discusión completa de los factores que sustentan la conclusión, con justificaciones sucintas y exactas para cada opinión, y una explicación de cualquier incertidumbre subyacente a cada decisión.

B.4 Informe de la evaluación biológica

Evaluadores expertos deberían determinar si la información disponible es suficiente para cumplir el propósito de la evaluación de la seguridad biológica, en cuyo caso, deberían documentar cómo se alcanzó la conclusión sobre la misma.

El informe de la evaluación biológica debería:

- contener un resumen de los resultados de la evaluación global;
- confirmar que el análisis del riesgo y el control del riesgo se han completado.

El informe de gestión del riesgo se debería aprobar por el personal a quien se ha asignado esta responsabilidad y autoridad.

B.5 Conclusión

La utilización de la serie de ensayos de las Normas NC-ISO 10993, como parte del proceso de gestión del riesgo apropiado, ofrece validez científica al proceso de evaluación de la respuesta biológica, adopta disposiciones apropiadas para la utilización ética de animales, y ofrece una mayor tranquilidad al público sobre la seguridad biológica de equipos médicos.

Anexo C (informativo)

Procedimiento Recomendado para la Revisión de las Publicaciones

C.1 Introducción

Una revisión y evaluación de las publicaciones es esencial para la justificación y planificación de cualquier evaluación biológica de un material o un equipo médico. El objetivo de tal revisión es determinar la base científica para la evaluación biológica. También proporciona información esencial para determinar los riesgos/beneficios y alcanzar la conducta ética de la evaluación planificada como requiere la Norma NC-ISO 10993-2.

NOTA Tal revisión de las publicaciones puede ser útil para determinar si los datos pertinentes disponibles en la literatura científica son suficientes y válidos para demostrar la seguridad biológica del producto concreto sin necesidad de generar datos adicionales a partir de ensayos reales o para concluir que los datos disponibles no son suficientes.

Realizar la revisión de las publicaciones es una actividad científica que se debería hacer con rigor y objetividad, y debería permitir la verificación por terceras partes.

C.2 Metodología

C.2.1 Generalidades

Antes de realizar la revisión de las publicaciones, se debería establecer un plan para la identificación, selección, cotejo y revisión de todos los estudios/datos disponibles. Este plan se debería documentar y se debería basar preferentemente en prácticas reconocidas para una revisión sistemática de la literatura científica.

C.2.2 Objetivo(s)

Se debería(n) definir claramente el (los) objetivo(s) de la revisión de las publicaciones. Se deberían especificar los tipos de estudio que son pertinentes a estos objetivos, teniendo en cuenta cualquier conocimiento ya bien establecido del material o producto.

C.2.3 Criterios de selección para los documentos

Los criterios para seleccionar o excluir los datos se deberían definir con una justificación apropiada. Los datos publicados se deberían tomar de publicaciones científicas reconocidas. Todos los datos pertinentes no publicados y disponibles también se deberían tener en cuenta para evitar el sesgo de publicación. Todos los datos deberían incluir su referencia.

La revisión de las publicaciones debería indicar las fuentes de las publicaciones y de los datos, y el alcance de la búsqueda de las bases de datos u otros compendios de información.

C.2.4 Valoración de los documentos

Una revisión de las publicaciones debería determinar claramente la calidad de los documentos y el grado de relación que guardan con las características y la descripción del material o producto que se considera, teniendo en cuenta la utilización prevista del producto.

Se debería considerar lo siguiente:

- a) la similitud del equipo médico en los documentos seleccionados con el equipo médico que se considera basada en la tecnología, prestaciones críticas, diseño y principios de funcionamiento, de forma que se pueda determinar la aplicabilidad de la publicación;

- b) la pertinencia de los animales experimentales particulares utilizados en los estudios seleccionados para la evaluación biológica del producto que se considera;
- c) las condiciones de utilización del material o producto en los documentos seleccionados y la utilización prevista del producto que se considera

C.2.5 Evaluación crítica de las publicaciones

La revisión de las publicaciones debería determinar la importancia y el peso de los estudios de diseños diferentes y entre datos publicados y no publicados. Si se incluyen datos no publicados en la evaluación, la revisión de las publicaciones precisará identificar la importancia que se concede a estos datos.

Los factores incluyen:

- si los datos disponibles corroboran las conclusiones del autor;
- si las publicaciones reflejan la práctica médica actual y las tecnologías de vanguardia;
- si las referencias se toman de publicaciones científicas reconocidas y si se han publicado o no en revistas científicas arbitradas;
- el grado de relación que guarda la publicación con un estudio/estudios efectuados siguiendo principios científicos.

La revisión de las publicaciones debería contener una evaluación crítica de las mismas. Una vez se obtienen y se estudian los documentos, se deberían justificar los criterios de selección que se aplican y la exclusión de cualquier documento de esta evaluación crítica. Se completa entonces una revisión relativa al producto que se considera y a su utilización prevista, y se debería redactar un informe estructurado de la revisión que incluya lo siguiente:

- a) una breve descripción del material o equipo médico incluyendo su utilización prevista;
- b) un análisis de todas las publicaciones y datos seleccionados, tanto favorables como desfavorables;
- c) una evaluación crítica de los peligros, riesgos asociados y medidas de seguridad apropiadas;
- d) una descripción de los métodos de ponderar las diversas separatas; se debería prestar especial atención a la circunstancia de que existan publicaciones repetidas de los mismos autores, para evitar la sobreponderación de publicaciones múltiples de los mismos ensayos;
- e) una lista de publicaciones a las que se alude por su referencia en la evaluación;
- f) una conclusión con una justificación, incluyendo una valoración de cualquier beneficio probable para la salud derivado de la utilización del producto prevista por el fabricante, frente a los riesgos probables de lesión o enfermedad como resultado de tal utilización, teniendo en cuenta la oferta de las tecnologías de vanguardia; las conclusiones deberían dejar claro cómo se han cumplido los objetivos de la revisión de las publicaciones e identificar cualquier carencia en la evidencia necesaria para cubrir todos los aspectos pertinentes de seguridad y prestaciones (si se considera necesario efectuar ensayos reales, la conclusión debería dar también información sobre los objetivos pertinentes y sobre el diseño de tales ensayos, basada en los resultados de la revisión de las publicaciones);
- g) la(s) firma(s) de la(s) persona(s) que han hecho la revisión y la fecha.

Bibliografía

- [1] ISO 7405, Dentistry. Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry
- [2] ISO 9000, Quality management systems. Fundamentals and vocabulary
- [3] ISO 9001, Quality management systems. Requirements
- [4] ISO 9004, Managing for the sustained success of an organization. A quality management approach
- [5] ISO 13 485, Medical devices. Quality management systems. Requirements for regulatory purposes
- [6] ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [7] Chemical Testing: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Section 4: Health Effects
- [8] Japan, Good Laboratory Practice for Preclinical Biological Tests of Medical devices; Ordenance of MHLW (03-23-2005)
- [9] USA, GLP reference in the Federal Register