



Ministerio de Salud Pública  
Centro de Control Estatal  
de Equipos Médicos

Calle 4 # 455  
Ciudad de la Habana  
República de Cuba  
Tel 32 -50 72  
E-Mail tx@cceem.sld.cu

GUIA GE-1

1994.03.14

## **GUIA GENERAL PARA LA EVALUACION Y REGISTRO DE EQUIPOS MEDICOS IMPLANTABLES.**

### **INTRODUCCION**

El Centro de Control Estatal de Equipos Médicos entidad del MINSAP, tiene como objetivo fundamental garantizar de acuerdo con el nivel de la práctica internacional la efectividad y seguridad de los equipos médicos, utilizados en nuestro Sistema Nacional de Salud, para lo cual se estableció un Reglamento para la Evaluación Estatal y el Registro de los Equipos Médicos.

Los equipos médicos implantables se incluyen en el mencionado reglamento y deben cumplir con los requisitos generales establecidos en el mismo.

Según la clasificación establecida (regla 8 del reglamento), para este grupo de equipos médicos, generalmente se incluyen en las clases II b y III por lo que su evaluación exige mayor rigor y requerimientos dadas las características físico químicas de los materiales que componen el diseño y la aplicación que implica una interacción entre el equipo o dispositivo y el tejido vivo que conduce a la evaluación en los aspectos relacionados con la biofuncionabilidad y biocompatibilidad que definen los procesos y respuestas fisiopatológicas que se derivan de esta interacción con el ambiente biológico.

### **OBJETIVO**

El presente documento, guía para la Evaluación y Registro de Equipos Médicos Implantables, tiene como objetivo asistir a los fabricantes y autoridades de Salud en la información necesaria sobre los aspectos fundamentales que serán considerados en la Evaluación y el Registro de estos equipos.

Esta guía ha sido elaborada sobre la base de normas nacionales e internacionales de diferentes países y organizaciones como las UNI (Italia), UNE (España), BS (Inglaterra), FDA (E.U), Canadá, Comunidad Europea y otros documentos que se relacionan en el Anexo A.

## **1- Alcance**

Esta guía se aplica a la Evaluación Estatal y el Registro de los Equipos Médicos Implantables para su utilización en el Sistema Nacional de Salud.

Incluye los requisitos fundamentales para la evaluación biológica, los ensayos preclínicos y clínicos, el seguimiento de su uso en clínica así como la documentación a presentar todo lo cual en conjunto con el Reglamento de la Evaluación Estatal y del Registro de los Equipos Médicos debe ser considerado para la evaluación de estos equipos, sin constituir un documento de obligatorio cumplimiento.

## **2- Definiciones**

De acuerdo con el propósito de esta guía se incluyen las siguientes definiciones;

### **2.1 Equipo Médico:**

Cualquier equipo, instrumento, dispositivo, material u otro artículo incluyendo los programas lógicos (Software) cuando se empleen de forma aislada o en combinación y que están destinadas por el fabricante para ser utilizadas en seres humanos, solamente o principalmente con fines de:

- diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad o lesión.
- investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico.
- regulación de la concepción

y en los que la acción principal que se desea obtener no se alcance por medios farmacológicos, químicos o inmunológicos ni por el metabolismo pero a cuya función puedan concurrir tales medios.

### **2.2 Equipo Médico Implantable**

Cualquier equipo médico destinado para:

- Ser total o parcialmente introducido en el cuerpo humano o en un orificio natural de este,
- Reemplazar una superficie epitelial o la superficie de los ojos, mediante una operación quirúrgica, el cual se pretende que permanezca al menos 30 días después de su colocación y que solo puede ser reirado por personal médico o mediante una operación quirúrgica.

### **2.3 Biomaterial:**

Material de origen natural o sintético usado como equipo médico implantable o como componente del mismo.

Nota: Un biomaterial debe ser biocompatible y puede ser biodegradable.

## **2.4 Producto Final:**

Es el biomaterial o equipo médico implantable en su estado de uso (en uso).

## **2.5 Biocompatibilidad:**

Capacidad del biomaterial o equipo médico implantable de ser bien tolerado por el organismo o aceptado por el tejido biológico que lo va a rodear una vez instalado.

## **2.6 Biofuncionalidad:**

Capacidad del biomaterial o equipo médico implantable para cumplir con las funciones para las cuales fue diseñado.

## **2.7 Bioestabilidad:**

Capacidad del biomaterial o equipo médico implantable para mantener sus propiedades físicas, químicas y mecánicas bajo la influencia del ambiente biológico.

## **2.8 Biodegradación:**

Desintegración del biomaterial o equipo médico implantable bajo la influencia del ambiente biológico.

## **3- Normas de Referencia:**

En esta guía se hace referencia a determinadas normas internacionales así como normativas y guías nacionales, las cuales deben ser consultadas para la Evaluación y el Registro de estos equipos.

Las normas referidas son las siguientes:

ISO 9001: 1988

ISO 9002: 1988

ISO 10993: Biological evaluation of medical devices, 1991.

Part 1: Guidance on selection of tests, 1992

Part 2: Animal welfare requirements

Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity.

Part 4: Selection of tests for interactions with blood.

Part 5: Tests for cytotoxicity: in vitro methods

Part 6: Tests for local effects after implantation

Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals

Part 9: Degradation of materials related to biological testing

Part 10: Tests for irritation and sensitization

Part 11: Tests for systemic toxicity

Part 12: Sample preparation and reference materials

- . BS 5736. Evaluation of medical devices for biological hazards.  
 Part 1: Guide for the selection of biological methods of test, 1989.  
 Part 2: Method of testing by tissue implantation, 1990  
 Part 3: Method of test for systemic toxicity; assessment of acute toxicity of extracts from medical devices, 1981.  
 Part 4: Method of test for intracutaneous reactivity of extracts from medical devices, 1981.  
 Part 6: Methods of test for sensitization; assessment of the potencial of medical devices to produce delayed contact dermatitis, 1983.  
 Part 7: Method of test for skin irritation of extracts from medical devices, 1983.  
 Part 8: Method of test for skin irritation of solid medical devices, 1984.  
 Part 9: Method of test for eye irritation, 1986.  
 Part 10: Method of test for toxicity to cells in culture of extracts from medical devices, 1988.  
 Part 11: Method of test for haemolysis, 1990.

- Reglamento de la Evaluación Estatal y del Registro de los Equipos Médicos. MINSAP. CCEEM 1992
- Regulaciones Metodológicas para la Evaluación Preclínica de Medicamentos. Edit. Ciencias Médicas. MINSAP, 1993
- Guía para el Desarrollo de los Sistemas de Calidad a los Equipos Médicos Activos, MINSAP. CCEEM 1992.

#### **4. Requisitos Fundamentales**

Los equipos médicos implantables deben cumplir con los requisitos que exige el Reglamento para la Evaluación Estatal y el Registro de Equipos Médicos y por sus características específicas con algunos requerimientos adicionales.

Los requisitos fundamentales que deben cumplir los equipos médicos implantables incluirán,

##### **4.1 Especificaciones Técnico Médicas**

Las especificaciones técnico médicas deben proporcionar la información siguiente:

- a. Descripción de la enfermedad que el equipo va a diagnosticar, tratar o prevenir y los métodos para lograrlo.
- b. Principios y métodos de operación del equipo.
- c. Características de funcionamiento del equipo.
- d. Manuales o instrucciones de utilización del equipo.

##### **4.2 Requisitos de Diseño y Construcción**

Los equipos deben ser diseñados y producidos de modo que:

- a- Cumplan las funciones para el que fueron concebidos, de acuerdo con los principios de seguridad de normas y requisitos internacionales.
- b- Deben ser evitados o minimizados todo tipo de riesgos ya sean por daños físicos, exposición a campos magnéticos, influencias eléctricas externas, descargas electrostáticas, variaciones de presión, aceleración, radiaciones ionizantes, riesgos mecánicos y térmicos y de contaminantes y residuos.
- c- Debe prestarse especial atención al material utilizado particularmente al envejecimiento así como aspectos tóxicos y de biocompatibilidad.
- d- En el caso de equipos estériles deben diseñarse, producirse y empacarse de forma que se asegure la esterilidad durante su comercialización.
- e- Los equipos no estériles deben empacarse garantizando que no se dañen y con el nivel de limpieza requerido.
- f- Deben tenerse en cuenta los requisitos que exige el etiquetado.

#### **4.3 Caracterización del Material y del Equipo.**

Para la caracterización del material y del equipo deben considerarse los aspectos siguientes:

- a. Selección del material basado en sus características y propiedades (físicas, químicas, mecánicas y toxicológicas) y en el grado de contacto y función que va a realizar dentro del organismo.
- b. Descripción del equipo con la identificación de los materiales que lo constituyen.
- c. En el caso que se utilice algún medicamento como parte integrante del equipo, el mismo debe ser previamente registrado.

#### **4.4 Procedimientos de Fabricación**

- a. Descripción del proceso de fabricación, incluyendo información acerca de cada una de las etapas del proceso.
- b. Descripción de los procesos químicos empleados
- c. Descripción de las técnicas y métodos de ensamblado empleados, soldaduras, naturaleza de los sellos, adhesivos y fundición de juntas entre otros.
- d. Indicar cuáles productos de degradación pueden producirse.
- e. Señalar los aditivos, resinas, colorantes y sustancias permeables utilizados.
- f. Detalles de la manipulación y el almacenamiento del equipo y los materiales utilizados.
- g. Para los equipos constituidos de tejido o material biológico, deben detallarse las pruebas físicas y químicas y los procesos utilizados en la fabricación.
- h. Detalles de tratamientos pos fabricación que debe incluir las limpiezas, desempalmes, solventes, radiaciones y pulido mecánico y electroquímico entre otros.

#### **4.5 Reevaluación**

Debe considerarse la reevaluación del equipo por alguna de las siguientes causas:

- a. Cambio en el origen o en la especificación de algún material utilizado en la fabricación.
- b. Cambio en la formulación, empaquetado o esterilización del equipo.
- c. Cambio ocurrido durante el almacenamiento
- d. Alguna evidencia de que el equipo o algún material componente puede producir efectos adversos en humanos.

#### **4.6 Seguridad Microbiológica**

- Los equipos estériles deben incluir:

- a. Tipo de proceso de esterilización
- b. Detalles del equipamiento de esterilización
- c. Datos del proceso de validación
- d. Parámetros empleados en el proceso de esterilización: gas, vapor, radiación ionizante, química y otros.
- e. Detalles de los métodos y pruebas de esterilidad
- f. Detalles de los métodos y pruebas de toxicidad
- g. Información del control de proceso y pos proceso
- h. Verificación del material empaquetado
- i. Detalles de los procedimientos de reesterilización empleados
- j. Los equipos no estériles deben incluir toda la información relativa a las limpiezas necesarias y los procedimientos recomendados de esterilización.

#### **4.7 Aseguramiento de la Calidad**

Remitirse a la Guía para el Desarrollo de los Sistemas de Calidad a los Equipos Médicos Activos y a la ISO 9001 y 9002.

Para el aseguramiento de la calidad en la producción de estos equipos es necesario la implantación de un sistema de calidad regido por la política de calidad del fabricante y sus procedimientos operacionales para el desarrollo, proyecto, producción, instalación y vigilancia pos mercado.

Los aspectos fundamentales que deben contemplar son:

##### **4.7.1 Procedimiento de control de calidad del proceso productivo con especial atención en:**

- a. Personal
- b. Equipamiento productivo
- c. Verificación de los medios de medición
- d. Control Ambiental
- e. Requisitos para la limpieza especialmente la seguridad microbiológica.
- f. Distribución del equipo
- g. Instalación del equipo

#### **4.7.2 Inspección y Ensayo**

El fabricante debe garantizar que los materiales y componentes comprados estén en conformidad con los requisitos especificados, para lo cual deben realizar varias comprobaciones durante todo el proceso.

#### **4.7.3 Control de la manipulación, almacenamiento, envase, embalaje, entrega y documentación.**

#### **4.7.4 Técnicas estadísticas**

### **4.8 Empaquetado**

Los requerimientos para el empaquetado son los siguientes:

- a. Debe existir compatibilidad y estabilidad del material de empaquetamiento con el equipo.
- b. Debe asegurar la esterilidad para aquellos equipos que lo requieran.
- c. Descripción detallada del método de empaquetado, así como del material utilizado y su composición.

### **4.9 Etiquetado**

El etiquetado debe proporcionar las indicaciones sgtes:

- a. Identificación del equipo y del fabricante
  - a. b. Códigos de lote, serie y fecha de fabricación
- b. Método de esterilización
- c. Símbolos y notas de advertencia
- d. La palabra "Estéril" (y su fecha de vencimiento)
- e. Si el equipo es para investigaciones clínicas, las palabras "Exclusivamente para Investigaciones Clínicas".
- f. Indicación del tiempo límite de implantación
- g. Debe ser acompañado por instrucciones que permitan seleccionar el equipo adecuado, que aclare ciertos riesgos relacionados con la implantación, detalles de las contraindicaciones y precauciones que alerten al personal médico o al paciente, información necesaria para la manipulación, significado de los símbolos y notas de advertencia marcadas sobre el equipo, instrucciones precisas cuando el paquete estéril sea dañado o cualquier otra información relevante que deba ser aclarada.

## **5. Evaluación Biológica**

### **5.1 General**

Para los equipos médicos implantables tanto el o los materiales utilizados para su fabricación como su diseño deben cumplir requisitos de resistencia y composición que los hagan aptos para el uso, lo que llevará interacciones con el cuerpo de índole variada,

es decir los requerimientos que deben satisfacer no son sólo físicos, sino también de índole biológica en cuanto a que deben desarrollar una relación armónica y cooperativa con el medio vivo que los rodea, deben poseer una composición química adecuada para lograr compatibilidad, acabado superficial y diseño con arreglo a imposiciones biomecánicas y todo en función de la acción que deben desarrollar, lo cual conduce a propiedades en uso que deben satisfacer todos los implantes: biocompatibilidad, biofuncionalidad y bioestabilidad.

Estas propiedades constituyen los criterios más importantes en la evaluación biológica de un equipo médico implantable para lo que se han desarrollado programas de ensayos biológicos.

En la realización de estos ensayos biológicos deben tomarse en cuenta los siguientes principios generales:

- a. La evaluación biológica debe ser planificada y realizada en correspondencia con el estado actual del conocimiento científico y tecnológico que permite tomar decisiones en base a las ventajas y desventajas del implante y los procedimientos de pruebas válidos disponibles, con el aval de la información basada en la literatura, experiencia y ensayos no clínicos.
- b. El objetivo fundamental de cualquier ensayo debe ser la protección del ser humano y como objetivo secundario la protección de los animales y minimizar el número utilizado en las pruebas.
- c. Las pruebas y su interpretación deben realizarse en consideración a la composición química del equipo médico implantable y parámetros de formulación, a las características tóxicas, físico químicas, de absorción y metabolismo y a su naturaleza, grado, duración, frecuencia y condiciones de exposición en el cuerpo humano.
- d. Debe considerarse el riesgo potencial del equipo sobre la base de los efectos tóxicos que se manifiestan en breve o a largo plazo como son:
  - 1- Respuestas locales del tejido: inflamación, edema, necrosis encapsulación etc.
  - 2- Efectos tóxicos sistémicos
  - 3- Respuestas alérgicas y sobre el sistema inmune
  - 4- Efectos genotóxicos, sobre la reproducción y carcinogénicos
  - 5- Influencia sobre la sangre y constituyentes celulares(absorción de proteínas, plaquetasfactores de coagulación, y enzimas que pueden conducir a la formación de trombos y otros trastornos cardiovasculares.
- e. Deben realizarse algunas pruebas in vitro o in vivo para la comprobación del uso final o aplicación del equipo (Biofuncionalidad).
- f. Las pruebas deben ser realizadas al producto final es decir al equipo médico implantable en su estado de uso y en el caso de utilizar muestras representativas, estas deben ser obtenidas directamente del producto final, ya que este puede



presentar características químicas, físicas y biológicas diferentes a los materiales empleados en su fabricación.

- g. Debe existir una relación entre el área superficial del equipo y el tamaño del cuerpo receptor (tejido que contacta)
- h. Los extractos, los solventes y las condiciones de extracción deben ser acordes con la naturaleza y el uso del equipo.
- i. En las pruebas que lo requieran deben ser utilizados apropiados controles positivos y negativos.
- j. Debe considerarse la valoración estadística de los resultados obtenidos la cual debe reflejarse en los informes de resultado de las pruebas.
- k. Las investigaciones biológicas para detectar riesgos potenciales deben seguirse durante el uso en clínica y utilización en la pos producción.
- l. Deben considerarse las referencias en la literatura científica donde es posible encontrar evidencias clínicas que en algunos casos excluirá la necesidad de realizar determinadas pruebas preclínicas.
- m. Los resultados de las pruebas pueden demostrar que un material no es adecuado para una aplicación, sin embargo lo puede ser para otra.
- n. Algunos equipos en específico pueden necesitar de pruebas particulares (no indicadas en esta guía).
- o. Las pruebas deben realizarse sobre la base del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- p. La selección de las pruebas a realizar debe ser de acuerdo a la categorización del equipo implantable.

## **5.2 Categorización**

Para la evaluación biológica los equipos médicos se categorizan sobre la base del tipo de contacto en su uso o aplicación y a las características del tejido que contactan como sigue:

### **5.2.1- Contacto Superficial**

- a. Piel: Equipos que contactan con la superficie de la piel no dañada.

Ejemplos:

Prótesis de uso externo, fijadores de ortopedia y odontología, electrodos externos y vendajes.

- b. Membranas de la Mucosa: Equipos que contactan con membranas mucosas.

Ejemplos:

Lentes de contacto, catéteres urinarios, tubos estomacales y endotraqueales, prótesis dentales, equipos de ortodoncia, intravaginales e intraintestinales y dispositivos intrauterinos.

c. Superficies Alteradas: Equipos que contactan con fracturas o alguna otra alteración de la superficie del cuerpo.

Ejemplos:

Vendas para ulceraciones, quemaduras, pieles artificiales, equipos cicatrizantes, parches oclusivos.

### **5.2.2 Contacto Externo.**

- a. Contacto Indirecto con Sangre: equipos que contactan con la sangre por un punto conductor con el sistema vascular.

Ejemplos:

Equipos para transfusiones.

- b. Contacto Directo con Sangre: equipos que contactan con la circulación de la sangre.

Ejemplos:

Catéteres intravasculares, endovenosos, oxigenadores, dializadores, hemofiltros, conductos neumáticos y electrodos marcapasos temporales.

- c. Contacto con Tejidos y/o Hueso: Equipos que contactan con tejidos y/o hueso.

Ejemplos:

Laparoscopios, sistemas de drenaje, cementos dentales, materiales de empastes dentales, fibras de piel y algunos fijadores ortopédicos.

### **5.2.3 Contacto Interno Permanente.**

- a. Contacto con Sangre: Equipos que contactan principalmente con sangre.

Ejemplos:

Electrodos marcapasos, fístulas arteriovenosas artificiales, válvulas cardíacas, injertos vasculares, monitores de sangre, catéteres que liberan medicamentos y equipos de asistencia ventricular.

- b. Contacto con Tejidos y/o Hueso: Equipos que contactan con tejidos y/o hueso.

Ejemplos:

Marcapasos, sensores y estimuladores neurovasculares y neuromusculares, implantes

de mama, drenajes para líquidos cerebroespinales y lentes intraoculares.

Prótesis de ortopedia y odontología

### **5.3 Ensayos**

La Evaluación Biológica se compone de una fase inicial (evaluación inicial) que ayuda en el tamizaje sobre una base limitada de los posibles materiales para la fabricación del prototipo y aseguran en parte la seguridad del mismo así como de ensayos suplementarios de protocolos adicionales de biocompatibilidad y estudios de biofuncionalidad que reproducen en animales las condiciones de uso clínico, con el objetivo de demostrar la efectividad y la toxicidad a un plazo más largo.

De acuerdo a la categorización anterior deben realizarse un tipo u otro de ensayos. Muchos equipos se corresponden con más de una categoría, en tal caso deberá realizarse una valoración de las pruebas necesarias en base al tipo de equipo, los materiales componentes y en uso.

#### **5.3.1 Pruebas de Evaluación Inicial**

##### **5.3.1.1 Pruebas in Vitro**

a- Ensayos de Citotoxicidad

La Evaluación de la citotoxicidad mediante las técnicas de cultivo de células es usada como un ensayo inicial o complementario en la determinación de la biocompatibilidad de los biomateriales que componen los equipos implantables.

Los materiales o extractos de materiales en contacto con las células en condiciones controladas no deben causar la muerte o inhibición del crecimiento de las células. La citotoxicidad ocurre como un efecto sobre la permeabilidad de la membrana o la inhibición metabólica.

Los procedimientos de cultivo celular incluyen:

- a) Métodos de contacto directo
- b) Métodos de contacto indirecto
- c) métodos de elución (con extractos del material)

La citotoxicidad del material y/o su extracto (lisis celular, malformación, degeneración y otros aspectos específicos del metabolismo) se evidencia generalmente por conteo del número de células microscópicamente, con ayuda de técnicas de tinción citoquímicas o por medida de la cantidad de DNA y de la síntesis proteica basada en la incorporación de timidina y prolina o mezcla de aminoácidos marcados.

b - Ensayos de Hemocompatibilidad

Una variedad de métodos in vitro se ha propuesto para la evaluación de la hemocompatibilidad sanguínea. Estas pruebas evalúan los efectos sobre la sangre o componentes sanguíneos de equipos y/o materiales en contacto con la sangre.

Los ensayos específicos de hemocompatibilidad incluyen estudios sobre la activación o desactivación del tiempo de coagulación, adhesividad y agregación plaquetaria, deposición y absorción de proteínas plasmáticas, determinaciones enzimáticas, estudios biológicos e interacción superficial y otros que caracterizan la compatibilidad de la superficie del material con el objetivo de evidenciar la formación de trombos.

Estos ensayos deben ser complementados con pruebas hemodinámicas del producto final sometido a análisis en condiciones normales de uso, que incluyen métodos in vivo a corto y a largo plazo.

Los ensayos de hemólisis determinan el grado de lisis celular y la liberación de la hemoglobina causada por los equipos, materiales y/o extractos.

#### c - Ensayos de Genotoxicidad

Estas pruebas utilizan técnicas de cultivo de células mamíferas o no mamíferas para determinar mutación de genes, cambios en la estructura y números de cromosomas y otros efectos de toxicidad sobre el DNA de índole genética, causada por el producto final y/o sus extractos.

Desde este punto de vista los equipos implantables se investigan similarmente a otros productos en los cuales, existe poco control de la exposición humana.

### **5.3.1.2 Pruebas en Vivo**

#### a. Ensayos de Irritación

Estos ensayos estiman la irritación potencial ocasionada por los equipos, materiales y/o sus extractos, en dependencia del sitio y las condiciones de uso de los mismos. La irritación (reacción inflamatoria local) puede manifestarse en breve tiempo y en un plazo más prolongado (irritación primaria y acumulativa), y de acuerdo a la vía de exposición (piel, ojos y mucosas).

Los modelos biológicos que evalúan el potencial irritante de los implantables, incluyen, ensayos de irritabilidad dérmica primaria y acumulativa de toxicidad dérmica subcrónica, irritación intracutánea (diseñado para evaluar extractos del material), irritabilidad oftálmica, y ensayos de membranas mucosas bucal y vaginal.

Los ensayos de irritación deben realizarse a todos los equipos y/o materiales que contactan con la piel, ojos, y membranas mucosas.

El ensayo de reactividad intracutánea es aplicable cuando la determinación de la irritación por vía dérmica o a través de la mucosa son inapropiadas.

El animal más utilizado para los ensayos de irritación es el conejo.

#### b. Ensayos de Inmunotoxicidad

Estos ensayos son utilizados para establecer los efectos del contacto de un equipo, material y/o sus extractos sobre el funcionamiento de las reacciones inmunes por vía humoral (anticuerpo dependiente) o mediada por células (célula dependiente)

##### b-1 Ensayos de Respuesta Humoral

Los ensayos de sensibilización por contacto de equipos, materiales y/o sus extractos estiman la capacidad de las sustancias migrantes en provocar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad aguda y sensibilidad retardada.

Existen diferentes métodos que permiten identificar el potencial alergizante, uno de los más utilizados es el ensayo de maximización en cobayos, pero en la práctica, estos ensayos se utilizan en el tamizaje de materiales que generan reacciones inmunológicas extremas.

Existen otras alternativas, que determinan la formación del complejo antígeno-anticuerpo como son las técnicas de aglutinación ej: ensayos inmunoabsorventes.

##### b.2 Ensayos de Inmunidad Mediada por Células

Estos ensayos son diseñados para detectar la respuesta de linfocitos o sustancias solubles que son liberadas a partir del implante durante la respuesta inmune, generalmente se realiza sobre extractos solubles o coloidales.

Los más utilizados son los ensayos de transformación linfocítica (cultivos de linfocitos y monocitos)

#### c. Ensayos de Toxicidad Sistémica (Aguda)

Estos ensayos determinan los efectos tóxicos, que resultan de la exposición única o múltiple en un período no mayor de 24 horas, a los equipos, materiales y/o sus extractos, generalmente se realizan en roedores, por diferentes vías de administración (oral, intraperitoneal o endovenosa).

Estos modelos son apropiados cuando el contacto con el equipo y/o material permite la absorción o el paso de sustancias migrantes y productos de degradación.

#### d. Ensayos de Toxicidad Sistémica (Sub-Crónica)

Estos ensayos determinan los efectos tóxicos de la exposición única o repetida desde un periodo mayor de 24h hasta un periodo no mayor del 10% de la vida del animal de ensayo, y son diseñados de acuerdo a la vía y duración de la exposición al equipo,

material y/o extractos. Los animales generalmente utilizados son los roedores.

#### e. Ensayos de Implantación

Los ensayos de implantación a corto y/o largo plazo son esenciales para evaluar la eficacia del implante. Todos los implantes causan algún grado de irritación, y el éxito del implante depende en gran medida de la minimización de la respuesta inflamatoria y evitar la infección.

La inflamación crónica resulta en la destrucción del tejido y/o del implante, por lo que es de crucial importancia evaluar las respuestas patológicas locales inducidas por el implante.

Los ensayos de corta duración se realizan en un período de tiempo no mayor de 30 días y utilizan diferentes vías generalmente la implantación intramuscular (en conejos) y la implantación subcutánea (en varias especies), aunque existen métodos específicos para materiales dentales.

Los ensayos de larga duración, se realizan en un período de tiempo que oscila entre 6 meses y 2 años y los objetos de ensayo deben ser implantados en forma y tamaño en relación idónea con las condiciones de uso en humanos. El tipo y lugar de la implantación puede ser intramuscular, subcutánea, intraósea, o depósito en huesos del cuerpo. Los animales de ensayo son generalmente perros, conejos, cerdos y en menor medida roedores.

La evaluación del daño se realiza mediante el análisis histológico, a nivel macro y microscópico, utilizando técnicas de microscopía de luz y electrónica.

### **5.3.2 Pruebas de Evaluación Suplementaria**

#### **5.3.2.1 Pruebas en Vivo.**

##### a) Ensayos de Toxicidad Crónica

Estos ensayos determinan la respuesta tóxica a través de exposiciones únicas o repetidas de extractos del producto final durante un período mayor del 10% de vida total del animal de prueba.

Deben ser diseñados de acuerdo a la vía y duración del contacto con el equipo. Los animales frecuentemente utilizados son roedores.

##### b) Ensayos de Carcinogenicidad

Estos ensayos determinan el potencial cancerígeno del producto final y/o extracto del mismo a través de exposiciones únicas o repetidas en un período que abarca la vida total del animal. Esta prueba puede realizarse en combinación con la prueba de toxicidad crónica en el mismo estudio experimental. Estos ensayos solo deben conducirse si existen los datos que sugieren una alta probabilidad con relación a estos efectos.

#### c) Ensayos de Toxicidad Reproductiva y Evolutiva.

Estos ensayos evalúan el efecto potencial del producto final y/o extracto del mismo sobre la función reproductiva, desarrollo embrionario, prenatal, peri y pos natal.

Debe realizarse solo cuando el producto final contacte directa o indirectamente con el desarrollo reproductivo, para lo que debe ser valorado el sitio de aplicación.

#### d) Ensayos de Biodegradación

Son ensayos que determinan el proceso de absorción, distribución, biotransformación, eliminación y degradación de productos migrantes y de degradación de equipos materiales y/o sus extractos, solo en caso que exista evidencias de reabsorción y/o degradación, tal es el caso de aquellos equipos que contienen materiales biodegradables.

### **5.4. Ensayos de Biofuncionabilidad**

Estos ensayos, generalmente denominados "en uso" reproducen en particular las condiciones clínicas que pretenden ser realizadas. Son ejecutados en animales o tejidos de experimentación a través de un protocolo, cuyo objetivo es comprobar la funcionabilidad del dispositivo incluyendo los aspectos de diseño, caracterización de las propiedades físico-químicas y biomecánicas, garantizando un nivel de seguridad aceptable previo a su utilización en humanos.

### **5.5 Selección de Pruebas**

Remitirse a la ISO 10993-1 y BS 5736-1

En la tabla 1 aparecen las pruebas de evaluación inicial de ensayos in vitro y en vivo que deben ser consideradas de acuerdo a la categorización del equipo, así como las normas de referencia para cada tipo de pruebas.

En la tabla 2 aparecen las pruebas de evaluación suplementaria en vivo y las normas de referencia para cada tipo de pruebas.

### **6. Ensayos Clínicos**

Consisten en un conjunto de ensayos que se realizan en humanos y se llevan a cabo mediante un protocolo donde se definen claramente sus objetivos, el diseño y los resultados esperados y cuando los ensayos técnicos necesarios y preclínicos, (evaluación biológica en el caso de estos equipos) muestren una suficiente aceptación del equipo desde el pto de vista de seguridad y efectividad en humanos.

Las condiciones requeridas son las siguientes:

- a. El equipo debe corresponderse con las especificaciones técnico médicas y cumplir los requisitos de diseño y construcción.
- b. Debe existir una valoración de los efectos adversos que pudieran ocurrir en condiciones normales de uso y determinar cualquier otro que no haya sido previsto, en tales casos deben existir métodos o procedimientos de detección y tratamiento de las complicaciones.
- c. Desde el punto de vista ético deben realizarse en correspondencia con la declaración de Helsinki adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial y su modificación en 1989.
- d. Las investigaciones clínicas deben realizarse sobre la base de un plan de investigaciones adecuado, en correspondencia con el estado actual de la ciencia, deben incluir un número suficiente de observaciones de modo que se garantice la validez científica de las conclusiones.
- e. Cuando el equipo se encuentre bajo investigación clínica debe llevar en el etiquetado "Exclusivamente para Investigaciones Clínicas".
- f. Los ensayos clínicos deben ser realizados previa coordinación con el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos y debidamente autorizados por el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos.
- g. Debe designarse un especialista médico responsable del ensayo clínico, pudiendo participar otros especialistas debidamente autorizados.

Al término de los ensayos clínicos se emite un informe que contemple:

- a) Objetivos del ensayo
- b) Aspectos éticos
- c) Calendario general
- d) Criterios para la selección de los pacientes
- e) Métodos o procedimientos para la valoración de los efectos adversos, así como para la comprobación de la seguridad y efectividad del equipo.
- f) Tratamiento de los datos registrados y descripción de los métodos y procesamiento estadístico empleado.
- g) Valoración de la relación riesgo beneficio
- h) Valoración económica del ensayo
- i) Referencias de la literatura consultada.

## **8) Sistema de Vigilancia.**

La comprobación de la seguridad y efectividad de los equipos médicos implantables debe continuarse durante su explotación a través de procedimientos de control, los cuales son propuestos por el fabricante y aprobados por el Centro.

Estos procedimientos de control incluyen la recogida de datos de seguridad y efectividad del equipo, análisis estadístico de los mismos, reportes de incidencias adversas, sucesos relevantes o cualquier otra información que se considere importante.

Debe prestarse una atención especial a aquellos equipos que contienen algún material biodegradable y en el caso que se considere necesario deben



realizarse investigaciones específicas, así mismo con aquellos equipos que requieran de acuerdo a su función una alta bioestabilidad.

Los procedimientos de control son llevados a cabo en las instituciones u hospitales donde se utilice el equipo en estrecha relación con el fabricante.

En las instituciones u hospitales debe designarse un especialista responsable a tales fines, que además debe notificar al centro de cualquier incidencia adversa que comprometa la seguridad del paciente, personal médico u otra persona, en cuyo caso se procederá a una investigación y en dependencia de cual sea la causa de la incidencia el equipo deberá ser retirado del Sistema Nacional de Salud.

## **9) Documentación**

La documentación debe incluir información acerca de cada uno de los puntos hasta aquí señalados.

En el caso de la evaluación biológica, ensayos en uso, clínicos o cualquier otro ensayo o estudio que se haya realizado debe presentarse un informe con la discusión de los resultados y el protocolo de estudio, los cuales deberán cumplir con los requisitos exigidos para los mismos, con referencia a los laboratorios, instituciones u hospitales donde fueron realizados con el correspondiente aval del consejo científico, al personal responsable, así como a la literatura científica consultada.

## BIBLIOGRAFIA

- . Code of Federal Regulations. Food and Drugs Title 21, 1991
    - Part 812 "Investigational Device Exemptions"
    - Part 814 "Premarket Approval of Medical Devices"
    - Part 820 "Good Manufacturing Practice for Medical Devices: General".
  - . Legislation. Council directive on the aproximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices. Official journal of the European Communities, L 189, vol 33, 1990.
  - . Medical Devices Regulations food and drugs act. Canada, 1990
  - . Validation of a Sterilization process for Medical Devices Minister of National Health and Welfare, Canada, 1991.
  - . Biocompatibility testing of device materials. Minister of National Health and welfare, Canada, 1991.
  - . Guide to the preparation of a submission pursuant to part V of the Medical Devices. Regulations. Minister of National Health and welfare, Canada, 1991.
  - . Etica Médica. Rev Med. IMSS (Mex) 29:5, 1991
  - . OMS, Investigación biomédica: revisión de las normas éticas (I parte) 30:393-395, 1976.
  - . IEC 601-1 Requisitos Generales de seguridad de los Equipos Electromédicos, 1988.
  - . UNE/AENOR. Normalización y Control de Calidad de Biomateriales Sanitarios, No.30, abril 1990.
- U42.05.031.1
- . UNI. Biocompatibilidad de materiales y equipos. Generalidades y selección de pruebas. 1988.
  - . UNI U42.05.031 2. Citotoxicidad. Métodos de Contacto Directo.1988.
  - . UNI U42.05.031 3. Pruebas de implantación en hueso. 1988.
  - . UNI U42.05.031 4. Prueba de pirogénesis. 1988.
  - . UNI U42.05.031 5. Mutagénesis. Prueba de Ames. 1990
  - . ISO/TC 150/WC 5 N 4. Guidelines for retrieval, handling and analysis of surgical implants, 1991.
  - . ISO/TC 150/WC 5 N 5. Recomendaciones para la recuperación y análisis de implantes ortopédicos, 1991.
  - . ISO/TR 9966. Implants for surgery. Biocompatibility. Selection of biological test methods for materials and devices, 1989.
  - . ISO/TR 7405. Biological evaluation of dental materials, 1984.
  - . ISO 38/ General requirements for the acceptance of testing laboratories, 1983.
  - . Buenas Prácticas Clínicas. MINSAP, CECMED, 1992
  - . BS 5828. Methods of biological assessment of dental materials, 1989.
  - . BS 7253. Non metallic materials for surgical implants, 1990

**TABLA 1: PRUEBAS PARA LA EVALUACION INICIAL**

Categorización del Equipo		Pruebas In Vitro			Pruebas en Vivo				Implantación	
		Citotoxicidad	Hemocompatibilidad	Genotoxicidad	Irritación	Inmunotoxicidad (1)	Toxicidad Sistémica Aguda	Toxicidad Sistémica sub crónica	PTC	PTP
		Normas de Referencia (2)								
		ISO/DIS 10993-5	ISO/DIS 10993-4	ISO/DIS 10993-3	ISO/DIS 10993-2/10	ISO/DIS 10993-2/10	ISO/DIS 10993-2/11	ISO/DIS 10993-2/11	ISO/DIS 10992-2/11	
Contacto Superficial	Piel	X			X	X				
	Membrana de la Mucosa	X		X	X	X	X	X		
	Superficies Alteradas	X		X	X	X	X	X		
Contacto Externo.	Indirecto con Sangre	X	X	X	X	X	X	X		
	Directo con Sangre	X	X	X	X	X	X	X		
	Tejidos y Hueso	X		X		X			X	X
Contacto Interno Permanente	Sangre	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Tejidos y Huesos	X		X		X		X	X	X

PTC: Períodos de Tiempos Cortos

PTP: Períodos de Tiempos Prolongados

(1) Dentro de los ensayos de Inmunotoxicidad el más utilizado es el ensayo de sensibilización.

(2) Para todos los tipos de pruebas remitirse a la ISO/DIS 10993-7 y 12

**TABLA 2: PRUEBAS PARA LA EVALUACION SUPLEMENTARIA**

Categorización del Equipo		PRUEBAS EN VIVO			
		Toxicidad crónica	Carcinogenicidad	Toxicidad reproductiva y evolutiva	Biodegradación
		Normas de Referencia (1)			
		Regulaciones Metodológicas para la Evaluación Preclínica	ISO/DIS 10993-3	ISO/DIS 10993-3	ISO/DIS 10993-9
Contacto Superficial	Piel				
	Membrana de la Mucosa				
	Superficies alteradas				
Contacto Externo	Indirecto con Sangre	X	X		
	Directo con Sangre	X	X		
	Tejidos y Huesos		X		
Contacto interno Permanente	Sangre	X	X		
	Tejidos y Huesos	X	X		

(1) Para todos los tipos de pruebas remitirse a la ISO/DIS 10993-2,7 y 12

Confeccionado por:

Lic. Mayté López Tuero  
Especialista  
Dpto. Evaluación

Lic. Thais Ballenilla Rodríguez  
J'Dpto. Evaluación

Aprobado por:

Registrado por:

Ing. Dulce Ma. Martínez Pereira  
Directora CCEEM.

Dra. Lilia L. de la Iglesia Valdés  
Grupo Documentación