

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

**COMENTARIOS**

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo y hasta el 30 de junio de 2022, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

Nombre: \_\_\_\_\_  
 Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
 Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_  
 Correo electrónico: \_\_\_\_\_

**MONOGRAFÍA NUEVA**

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>ESTERILIZACIÓN. CALOR SECO</b>		
<b>Requisitos para el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización.</b>		
<b>Introducción</b>		
Un dispositivo médico estéril es aquel que está libre de microorganismos viables. Los requisitos para el desarrollo, la validación y el control de rutina de los procesos de esterilización, exigen, cuando es necesario suministrar un dispositivo médico estéril, que se minimice la contaminación microbiológica accidental de un dispositivo médico antes de la esterilización. Aun así, los dispositivos médicos producidos en condiciones de fabricación estándar de acuerdo con los requisitos de los sistemas de gestión de la calidad de la NOM-241-SSA1-2021 pueden, antes de la esterilización, tener microorganismos en ellos, aunque en bajo número.		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>Tales productos no son estériles. El objetivo de la esterilización es inactivar los contaminantes microbiológicos y así transformar los productos no estériles en estériles.</p>		
<p>La cinética de inactivación de un cultivo puro de microorganismos por agentes físicos y/o químicos utilizados para esterilizar dispositivos médicos puede describirse generalmente de la mejor manera posible mediante una relación exponencial entre el número de microorganismos que sobreviven y el grado de tratamiento con el agente esterilizador; inevitablemente, esto significa que siempre hay una probabilidad finita de que un microorganismo sobreviva, independientemente del grado de tratamiento aplicado. Para un tratamiento dado, la probabilidad de supervivencia viene determinada por el número y la resistencia de los microorganismos y por el entorno en el que se encuentran los organismos durante el tratamiento. De ello se deduce que la esterilidad de un producto cualquiera de una población sometida a un tratamiento de esterilización no puede garantizarse y la esterilidad de una población procesada se define en términos de la probabilidad de que haya un microorganismo viable presente en un producto.</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>Esta monografía describe los requisitos que, si se cumplen, proporcionarán un proceso de esterilización por calor seco capaz de esterilizar los dispositivos médicos mediante una actividad microbicida adecuada. Esta monografía también describe los requisitos que, si se cumplen, proporcionarán un proceso de despirogenización por calor seco a través de una actividad de desnaturalización apropiada. Además, dicho cumplimiento permite predecir, con una confianza razonable, que existe una baja probabilidad de que haya un microorganismo viable presente en el producto después del procesamiento.</p>		
<p>Los requisitos genéricos de los sistemas de gestión de la calidad para el diseño/desarrollo, producción, instalación y de servicio se apegan a la NOM-241-SSA1-2021. Las normas de los sistemas de gestión de la calidad reconocen que, para ciertos procesos utilizados en la fabricación o el reprocesamiento, la eficacia del proceso no puede verificarse completamente mediante la inspección y las pruebas posteriores del producto. La esterilización y la despirogenización son ejemplos de estos procesos. Por esta razón, los procesos de esterilización y despirogenización. se validan para su uso, el rendimiento de los procesos se supervisa de forma rutinaria, y el equipo se mantiene.</p>		
<p>La exposición a un proceso de esterilización debidamente validado y controlado con precisión no es el único factor asociado con la provisión de una garantía fiable de que el producto es estéril y, en este sentido, adecuado para su uso previsto. Por lo tanto,</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

se presta atención a una serie de factores que incluyen:		
a) el estado microbiológico de las materias primas y/o componentes entrantes;		
b) la validación y el control de rutina cualquier procedimiento de limpieza y desinfección utilizado en el producto;		
c) el control del entorno en el que se fabrica, ensambla, y envasa el producto;		
d) el control de equipos y procesos;		
e) el control del personal y su higiene;		
f) las condiciones bajo las cuales se almacena el producto		
<b>1 Alcance</b>		
<b>1.1 Inclusiones</b>		
1.1.1 Esta monografía especifica los requisitos para el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización por calor seco para dispositivos médicos		
1.1.2 Aunque esta monografía se refiere principalmente a la esterilización por calor seco, también especifica los requisitos y proporciona orientación en relación con los procesos de despirogenización que utilizan calor seco.		
<b>Nota:</b> El calor seco se utiliza a menudo para la despirogenización de equipos, componentes y dispositivos médicos y su eficacia está demostrada. Los parámetros del proceso de esterilización y/o despirogenización son el tiempo y la temperatura. Debido a que las condiciones para la despirogenización son típicamente más severas que las requeridas para la esterilización, un proceso que		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>ha sido validado para la despirogenización del producto resultará en la esterilidad del producto sin validación adicional.</p>		
<p><b>1.2 Exclusiones</b></p>		
<p>1.2.1 Este capítulo no especifica requisitos para el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso para inactivar los agentes causantes de encefalopatías espongiformes como la tembladera, la encefalopatía espongiforme bovina y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. <b>Nota:</b> Véase también ISO 22442-1, ISO 22442-2 e ISO 22442-3.</p>		
<p>1.2.2 Este método no se aplica a los procesos que utilizan infrarrojos o microondas como técnica de calentamiento.</p>		
<p>1.2.3 Este método no detalla un requisito específico para designar un dispositivo médico como estéril.</p>		
<p><b>1.2.5</b> Este capítulo no especifica los requisitos de seguridad ocupacional asociados con el diseño y operación de las instalaciones de esterilización y/o despirogenización por calor seco.</p>		
<p><b>Nota:</b> Los requisitos para la seguridad operativa se especifican en el estándar; IEC 61010-2-040. Además, existen normas de seguridad en algunos países.</p>		
<p><b>2 Referencias normativas</b></p>		
<p>Los siguientes documentos de referencia son indispensables para la aplicación de esta monografía. Para las referencias, sólo se aplica la edición citada. Para las referencias sin fecha, se aplica la última edición del documento referenciada (incluyendo sus modificaciones).</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<i>Norma Oficial Mexicana NOM-241-SSA1-2021, Buenas prácticas de fabricación de dispositivos médicos.</i>		
<i>ISO 10012, Measurement management systems — Requirements for measurement processes and measuring equipment</i>		
<i>ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process</i>		
<i>ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances</i>		
<i>ISO 11138-1:2006, Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 1: General requirements</i>		
<i>ISO 11138-4:2006, Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 4: Biological indicators for dry heat sterilization processes</i>		
<i>ISO 11140 1, Sterilization of health care products — Chemical indicators — Part 1: General requirements</i>		
<i>ISO 11607 1, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems</i>		
<i>ISO 11607 2, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes</i>		
<i>ISO 11737-1, Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products</i>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><i>ISO 11737-2, Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility performed in the definition validation and maintenance of a sterilization process</i></p>		
<p><i>IEC 61010-1, Safety requirements for electrical equipment for measurement control and laboratory use — Part 1: General requirements</i></p>		
<p><i>IEC 61010-2-040, Safety requirements for electrical equipment for measurement control and laboratory use — Part 2-040: Particular requirements for sterilizers and washer-disinfectors used to treat medical materials</i></p>		
<p><b>4 Elementos del sistema de gestión de la calidad</b></p>		
<p><b>4.1 Documentación</b></p>		
<p><b>4.1.1</b> Los procedimientos para el desarrollo, la validación, el control de rutina y la liberación del producto de la esterilización deberán especificarse.</p>		
<p><b>4.1.2</b> Los documentos y registros exigidos por esta monografía deben ser revisados y aprobados por el personal designado.</p>		
<p><b>4.2 Responsabilidad de la dirección</b></p>		
<p><b>4.2.1</b> Se debe especificar la responsabilidad y la autoridad para implementar y cumplir los requisitos descritos en esta monografía. La responsabilidad debe asignarse al personal competente de acuerdo a la NOM-241-SSA1-2021.</p>		
<p><b>4.3 Realización del producto</b></p>		
<p><b>4.3.1</b> Se deben especificar los procedimientos de compra. Estos procedimientos deben cumplir con los numerales aplicables de la NOM-241-SSA1-2021.</p>		
<p><b>4.3.2</b> Se especificarán los procedimientos de identificación y trazabilidad del producto. Estos</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>procedimientos deberán cumplir con los numerales aplicables de la NOM-241-SSA1-2021.</p>		
<p><b>4.3.3</b> Se debe especificar un sistema que cumpla con los numerales aplicables de la NOM-241-SSA1-2021 para la calibración de todo el equipo, incluyendo la instrumentación con fines de prueba, que se utiliza para cumplir con los requisitos de esta monografía.</p>		
<p><b>4.4 Medición, análisis y mejora — Control del producto no conforme</b></p>		
<p>Se especificarán los procedimientos para el control del producto designado como no conforme y para la corrección, la acción correctiva y la acción preventiva. Estos procedimientos deberán cumplir con los números aplicables de la NOM-241-SSA1-2021.</p>		
<p><b>5 Caracterización del agente esterilizante</b></p>		
<p><b>5.1 Agente esterilizante</b></p>		
<p>A los efectos de esta monografía, el agente esterilizante será el calor seco.</p>		
<p><b>5.2 Eficacia microbicida</b></p>		
<p>La eficacia microbicida del calor seco y su uso en los procesos de esterilización ha sido ampliamente documentada y está disponible en la literatura publicada. Si se emplea el calor seco fuera de la gama de condiciones ampliamente reconocidas, deberá demostrarse la eficacia microbicida.</p>		
<p><b>5.3 Efectos materiales</b></p>		
<p>Los efectos de la exposición al calor seco sobre las propiedades físicas y/o químicas de los materiales y sobre la seguridad biológica de los materiales expuestos se evaluarán de acuerdo con los requisitos</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>de los numerales 6 y 7 de esta monografía. Durante esta evaluación, se determinará el efecto de la tasa y el rango de cambio de temperatura del proceso.</p>		
<p><b>5.4 Consideraciones ambientales</b></p>		
<p>Normalmente no se considera que el calor seco tenga un efecto ambiental significativo; sin embargo, se evaluará el impacto potencial sobre el medio ambiente del funcionamiento del proceso de esterilización y se identificarán las medidas necesarias para proteger el medio ambiente. Esta evaluación, incluyendo el impacto potencial (si lo hay) y las medidas de control (si se identifican) se documentará.</p>		
<p><b>6 Caracterización del proceso y del equipo</b></p>		
<p><b>6.1 Caracterización del proceso</b></p>		
<p>Se especificará el proceso de esterilización por calor seco. La especificación deberá incluir</p>		
<p>a) los parámetros del proceso y sus tolerancias;</p>		
<p>b) requisitos para el acondicionamiento del producto antes de la esterilización, si dicho acondicionamiento es necesario para garantizar la eficacia del proceso de esterilización;</p>		
<p>c) la ubicación del punto de referencia para la medición de la temperatura.</p>		
<p><b>6.2 Caracterización del equipo</b></p>		
<p><b>6.2.1 Especificación del equipo</b></p>		
<p>Se especificará el sistema de esterilización.</p>		
<p><b>6.2.2 Identificación</b></p>		
<p>El sistema de esterilización deberá estar etiquetado de forma permanente e indeleble con al menos la siguiente información en el idioma acordado por el usuario</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

a) nombre y dirección del fabricante		
b) número de serie u otro identificador		
c) temperaturas de trabajo mínimas y máximas;		
d) sello de la autoridad de inspección y marca de identificación del recipiente (si procede).		
<b>6.2.3 Seguridad</b>		
Deberá documentarse la conformidad del sistema de esterilización con los requisitos de seguridad especificados en las normas IEC 61010-1, IEC 61010-2-040 y cualquier otra norma o requisito reglamentario aplicable en el país de uso.		
<b>6.2.4 Manuales e instrucciones</b>		
Como mínimo, deberá estar disponible la siguiente información para cada sistema de esterilización identificado		
a) instrucciones que faciliten una instalación segura y eficaz		
b) lista de materiales de construcción		
c) instrucciones de funcionamiento, incluidos los límites de temperatura y las precauciones de seguridad		
d) instrucciones y calendarios para el mantenimiento preventivo rutinario		
e) manual o instrucciones de reparación		
f) planos que definan la configuración y el hardware, los conductos y los sistemas de control		
g) lista de piezas que defina todos los componentes significativos		
h) documentación de la lógica de control del proceso y/o del software necesario para el funcionamiento y el mantenimiento.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<b>6.2.5 Utilidades</b>		
6.2.5.1 Se especificarán los gases y la especificación será tal que la seguridad y la calidad del producto no se vean afectadas y que el sistema de esterilización funcione según lo previsto.		
6.2.5.2 Se especificarán los requisitos para el suministro eléctrico.		
<b>Nota:</b> generalmente, el fabricante del esterilizador o del equipo auxiliar aplicable especifica los requisitos del suministro eléctrico. La conformidad con esta especificación se confirma en la calificación de la instalación (CI) (véase 9.2).		
<b>6.2.6 Componentes</b>		
Los materiales y componentes del sistema de esterilización no deberán contribuir a la contaminación microbiológica o química del sistema de esterilización.		
<b>6.2.7 Accesorios</b>		
6.2.7.1 El soporte del producto en el sistema de esterilización deberá estar diseñado para permitir la penetración uniforme del calor, la transferencia de calor o ambos. También deberá mantener la integridad de la carga de esterilización.		
6.2.7.2 Deberán especificarse los medios de refrigeración del sistema de esterilización y de eliminación de los gases de escape.		
6.2.7.3 Si el sistema de esterilización está conectado a un entorno controlado o se encuentra en él, deberá especificarse la filtración adecuada de los gases de entrada y/o de salida.		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p><b>6.2.7.4</b> Si el sistema de esterilización está equipado con un medio de circulación de aire forzado, se especificará el medio de circulación.</p>		
<p><b>6.2.8</b> Sistemas de control y registro</p>		
<p>6.2.8.1 El sistema de esterilización deberá estar equipado con instrumentación para controlar, monitorear y registrar las siguientes variables de proceso:</p>		
<p>a) temperatura (esterilizador de calor seco y/o carga de esterilización, según corresponda);</p>		
<p>b) tiempo de exposición;</p>		
<p>c) velocidad del sistema de transporte, si procede</p>		
<p>d) presión y flujo de aire, si procede;</p>		
<p>e) tasa de cambio de temperatura, si afecta a la integridad del producto.</p>		
<p><b>6.2.8.2</b> Los sistemas de control y registro del proceso deberán ser independientes o estar diseñados de manera que se produzca una advertencia si la diferencia entre un parámetro del proceso medido y un parámetro del proceso medido y un parámetro del proceso registrado supera un límite especificado.</p>		
<p><b>6.2.8.3</b> Los sistemas de control y registro deberán incorporar medios para detectar el fallo de un sensor.</p>		
<p><b>6.2.8.4</b> Se dispondrá de medios para evitar cambios no autorizados en los puntos de ajuste del proceso y garantizar selección del proceso de esterilización correcto.</p>		
<p><b>6.2.8.5</b> Los programas informáticos deberán estar identificados por su nivel de revisión e ir acompañados de la documentación que acredite su validación.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><b>6.2.8.6</b> La precisión de los instrumentos utilizados en el desarrollo, la validación y el seguimiento y control de rutina deberá especificarse de forma que pueda demostrarse la consecución de las especificaciones del proceso.</p>		
<p><b>6.2.8.7</b> Los sensores de temperatura y, en su caso, de flujo de aire o de presión se seleccionarán, instalarán y de aire o de presión se seleccionarán, instalarán y utilizarán de forma que se garantice el mantenimiento de la precisión indicada.</p>		
<p><b>6.2.9 Programas de control</b></p>		
<p><b>6.2.9.1</b> Si se utilizan programas de microprocesador o electromecánicos para ejecutar y controlar el proceso de esterilización, deberán estar documentados y validados. Se deberá demostrar la corrección de la lógica del programa tanto en su uso simulado como simulada como en el uso real.</p>		
<p><b>6.2.9.2</b> Se evaluarán los cambios en dichos programas y se registrará la evaluación (véanse 4.1.2 y 12.5).</p>		
<p><b>7 Definición del producto</b></p>		
<p><b>7.1 Consideraciones</b></p>		
<p><b>Nota:</b> el propósito de la definición del producto es definir el producto que se va a esterilizar/despirogenar, incluyendo la calidad la calidad del producto antes de la esterilización/despirogenización y la forma en que el producto debe ser envasado y presentado para la esterilización/ despirogenización</p>		
<p>Se especificará el producto que se va a esterilizar/despirogenar. Se especificarán los</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>cambios en el producto, el envase o la configuración del producto dentro del envase (véase 12.5.2).</p>		
<p><b>7.2 Seguridad y rendimiento del producto</b></p>		
<p><b>7.2.1</b> Cualquier tratamiento del producto que sea necesario antes del proceso de esterilización/despirogenización, por ejemplo, limpieza, lavado, lubricación o desinfección debe ser especificado.</p>		
<p><b>7.2.2</b> Se confirmará que el producto y su envase cumplen los requisitos especificados de seguridad, calidad y rendimiento tras la aplicación del proceso de esterilización/despirogenización definido en los parámetros de proceso más exigentes para el producto. Si se va a permitir la exposición a múltiples procesos de esterilización/despirogenización, se evaluarán los efectos de dicho proceso en el producto y su envase para garantizar que no haya efectos adversos.</p>		
<p>Esto puede lograrse empleando un sistema de gestión de la calidad que cumpla con la NOM-241-SSA1-2021 durante toda la fabricación del dispositivo médico, o empleando un proceso de limpieza definido y controlado de eficacia demostrada, junto con un proceso de desinfección (si se especifica) antes de la esterilización, y evitando después la recontaminación del dispositivo médico.</p>		
<p><b>Nota 1:</b> existen normas internacionales publicadas para los equipos que se utilizan en la limpieza y desinfección de dispositivos médicos (serie ISO 15883) y que incluyen métodos para demostrar la eficacia de un proceso de limpieza y desinfección.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><b>Nota 2:</b> los usuarios de dispositivos médicos reutilizables deben seguir las instrucciones del fabricante para el reprocesamiento, a menos que validen de forma independiente un enfoque alternativo.</p>		
<p><b>7.3 Consideraciones sobre el empaque</b></p>		
<p><b>7.3.1</b> Se deben especificar los materiales y procedimientos de empaque.</p>		
<p><b>7.3.2</b> Los materiales de empaque, si están presentes en el momento de la esterilización/despirogenización, deben ser compatibles con las condiciones del proceso de esterilización/despirogenización.</p>		
<p><b>7.3.3</b> El empaque deberá proteger el producto de daños físicos y mantener la esterilidad del producto hasta su utilización.</p>		
<p><b>7.3.4</b> El empaque deberá cumplir con las normas ISO 11607-1 e ISO 11607-2.</p>		
<p><b>7.3.5</b> En el caso de los productos etiquetados como estériles, el envase deberá consistir, como mínimo, en un sistema de barrera estéril.</p>		
<p><b>7.4 Calidad microbiológica</b></p>		
<p><b>7.4.1</b> Deberá especificarse y mantenerse un sistema que garantice que la calidad biológica y la limpieza del producto presentado para su esterilización/despirogenización estén controladas y no comprometan la eficacia del proceso de esterilización/despirogenización.</p>		
<p><b>7.4.2</b> Se deberá demostrar la eficacia del sistema definido en el numeral 7.4.1. En el caso de los dispositivos médicos que se suministren para un solo uso, esta demostración incluirá una estimación de la biocarga en un intervalo definido de conformidad con</p>		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>la ISO 11737-1. Para dispositivos médicos reutilizables, esta demostración incluirá una evaluación de la eficacia del proceso de limpieza y, si procede, de desinfección especificado. También incluirá una evaluación de la contaminación orgánica e inorgánica.</p>		
<p><b>Nota:</b> en la ISO 17664 se indican los requisitos de información que deben proporcionarse para el reprocesamiento de productos reesterilizables. la intención es que la biocarga sea estable y baja, teniendo en cuenta la naturaleza de las materias primas, el producto y los procedimientos de fabricación o reprocesamiento previos a la esterilización.</p>		
<p><b>7.5 Familia de productos</b></p>		
<p>Si procede, se especificarán los criterios para la asignación del producto a una familia de productos. Se registrará la familia de productos a la que se asigna el producto, incluido su sistema de envasado (véase 4.1.2).</p>		
<p><b>7.6 Seguridad biológica</b></p>		
<p>La seguridad biológica del producto tras su exposición al proceso de esterilización deberá demostrarse de acuerdo con el MGA-DM 10993-1.</p>		
<p><b>Nota:</b> la evaluación de la biocompatibilidad o la seguridad biológica de un dispositivo médico la realiza normalmente el fabricante del producto antes de su introducción.</p>		
<p><b>8 Definición del proceso</b></p>		
<p><b>Nota:</b> el objetivo de la definición del proceso es obtener una especificación detallada del proceso de esterilización/despirogenización que se aplicará al</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>producto definido (véase el numeral 7) sin comprometer la seguridad, la calidad y las prestaciones de dicho producto.</p>		
<p><b>8.1</b> Se especificará el método que se utilizará para establecer el proceso de esterilización. El método será uno de los descritos en los anexos B, C o D, o un método alternativo de igual eficacia. La aplicación del método deberá demostrar que, al aplicar el proceso de esterilización especificado, se alcanza el NGE preseleccionado.</p>		
<p>Se especificará el método que se utilizará para establecer el proceso de despirogenización. La aplicación del método deberá demostrar que, al entregar el proceso de despirogenización especificado, se alcanza el nivel de despirogenización requerido.</p>		
<p><b>8.2</b> Se especificarán los parámetros del proceso y sus tolerancias para el proceso de esterilización/despirogenización. La tolerancia inferior se basará en los parámetros mínimos efectivos del proceso establecidos durante la definición del mismo. Las tolerancias superiores se seleccionarán para garantizar el mantenimiento de la seguridad, la calidad y el rendimiento del producto.</p>		
<p><b>Nota:</b> algunos productos pueden estar hechos de materiales que tienen una alta resistencia a las temperaturas del proceso de calor seco (por ejemplo, vidrio, metal). Por lo tanto, las tolerancias de los parámetros del proceso para estos tipos de productos pueden tener un amplio rango.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><b>8.3</b> Deberá especificarse el NGE requerida que debe lograrse mediante el proceso de esterilización para el producto definido.</p>		
<p><b>8.4</b> En el caso de los procesos de esterilización basados en la biocarga, se determinará la biocarga de acuerdo con la ISO 11737-1 y se investigará la resistencia de los microorganismos que componen la biocarga. Se especificará la frecuencia de las determinaciones de la biocarga para garantizar la detección de cambios significativos en la misma. Cuando se investigue la resistencia de los microorganismos que componen la biocarga, deberá realizarse una prueba de esterilidad que cumpla la ISO 11737-2.</p>		
<p><b>8.5</b> Si se utilizan indicadores biológicos para establecer el proceso de esterilización, deberán cumplir con la monografía de <i>Indicadores biológicos</i> de este capítulo.</p>		
<p><b>8.6</b> Si se utilizan indicadores químicos para establecer el proceso de esterilización, deberán cumplir con la monografía de <i>Indicadores químicos</i>.</p>		
<p><b>8.7</b> Si se utiliza un dispositivo de desafío al proceso (DDP) para establecer el proceso de esterilización, se deberá demostrar y registrar la idoneidad del DDP (véase 4.1.2).</p>		
<p><b>8.8</b> Si se realizan pruebas de esterilidad para establecer el proceso de esterilización, dichas pruebas deberán cumplir con la ISO 11737-2.</p>		
<p><b>8.9</b> Se llevará a cabo una evaluación del riesgo para la salud de acuerdo con el ISO 10993-17 para identificar y especificar los límites de los residuos asociados al proceso de esterilización.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><b>8.10</b> Si la aplicación del proceso de calor seco también tiene por objeto lograr la despirogenización, deberá demostrarse la reducción de las endotoxinas a un nivel apropiado especificado. Deberá demostrarse la idoneidad del nivel de desafío de endotoxinas utilizado para el desarrollo o la validación del proceso de despirogenización.</p>		
<p><b>Nota:</b> Se llama la atención sobre los requisitos nacionales o internacionales para la reducción de endotoxinas (véanse A.8.10 y A.9.4.4 para obtener orientación adicional).</p>		
<p><b>9 Validación</b></p>		
<p><b>9.1 Consideraciones</b></p>		
<p><b>9.1.1</b> Se especificarán los procedimientos de validación. Se realizarán CI, CO y CE.</p>		
<p><b>9.1.2</b> Los equipos utilizados para medir y/o registrar los parámetros del proceso deberán estar calibrados (véase 4.3.3).</p>		
<p><b>9.2 Calificación de la instalación</b></p>		
<p><b>9.2.1</b> La CI deberá demostrar que el sistema de esterilización ha sido instalado de acuerdo con sus especificaciones.</p>		
<p>La demostración deberá incluir</p>		
<p>a) el cumplimiento de las especificaciones del equipo después de la instalación;</p>		
<p>b) la conformidad de los servicios/utilidades con los requisitos especificados (véase 6.2.5).</p>		
<p><b>9.2.2</b> Además, se deberá revisar, aprobar y documentar lo siguiente</p>		
<p>a) el diseño de los equipos</p>		
<p>b) las impresiones, los planos y los manuales</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>c) los programas informáticos, si procede; d) los programas de calibración, mantenimiento preventivo y limpieza.</p>		
<p><b>9.3 Calificación operativa</b></p>		
<p><b>9.3.1</b> La CO deberá demostrar que el sistema de esterilización instalado, incluidos los sistemas de control y registro y los programas de control, funcionan de acuerdo con las especificaciones.</p>		
<p><b>9.3.2</b> La CO se realizará utilizando un sistema de esterilización vacío o que contenga material de prueba apropiado. La CO deberá incluir:</p>		
<p>a) Demostración de que los parámetros del proceso (por ejemplo, temperatura, tiempo, flujo de aire, presión) están dentro de los límites especificados para el espacio utilizable definido;</p>		
<p>b) demostración de que los ciclos de esterilización preprogramados funcionan según lo especificado</p>		
<p>c) demostración de que los equipos, como las alarmas, los controladores de set-point, los dispositivos de seguridad, los sistemas de monitoreo y los interruptores de seguridad de las puertas funcionan según lo especificado;</p>		
<p>d) confirmación de la relación entre los valores de control establecidos y los parámetros de proceso medidos</p>		
<p>e) revisión de la documentación de los procedimientos operativos del sistema de esterilización.</p>		
<p><b>9.4 Calificación de desempeño (CE)</b></p>		
<p><b>9.4.1 Consideraciones</b></p>		
<p><b>9.4.1.1</b> La CE deberá realizarse con una carga de esterilización en el sistema de esterilización.</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>La CE deberá realizarse cuando se introduzcan productos, envases, pautas de carga, equipos o parámetros del proceso nuevos o modificados, a menos que se haya demostrado la equivalencia con un producto, envase, pauta de carga o equipo previamente validado. La demostración de la equivalencia se registrará (véase 4.1.2).</p>		
<p><b>9.4.1.2</b> La CE deberá demostrar que el proceso de esterilización (y, en su caso, el proceso de despirogenización) se aplica de forma consistente al producto.</p>		
<p><b>9.4.1.3</b> La carga de esterilización utilizada para la CE deberá ser representativa de la carga y configuración más exigente que se vaya a esterilizar de forma rutinaria.</p>		
<p><b>9.4.1.4</b> El producto utilizado para la CE deberá ser empacado de la misma manera que el que será procesado rutinariamente.</p>		
<p>9.4.1.5 La CE deberá incluir una serie de al menos tres exposiciones exitosas del producto al proceso de esterilización/despirogenización, dentro de tolerancias definidas, para demostrar la reproducibilidad del proceso. Los resultados de CE fuera de las tolerancias definidas se revisarán y se determinarán e instituirán acciones correctivas antes de iniciar una nueva serie de exposiciones.</p>		
<p>La serie de tres exposiciones satisfactorias se realizará de forma consecutiva, a menos que los resultados fuera de las tolerancias definidas puedan atribuirse a factores no relevantes para la eficacia del proceso que se está validando. Dichos hallazgos deberán documentarse como no relacionados con el</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

desempeño del proceso de esterilización/despirogenización.		
9.4.2 Calificación de desempeño — Física		
9.4.2.1 La CE física deberá demostrar que el proceso de esterilización o despirogenización se aplica de manera reproducible en el rango de condiciones propuestas para el procesamiento de rutina. El CE físico incluirá:		
a) demostrar la relación entre los valores de control establecidos y los parámetros del proceso medidos en la carga de esterilización;		
b) demostrar la uniformidad de la temperatura en toda la carga de esterilización;		
c) identificar la relación entre las condiciones en la carga de esterilización y en la(s) posición(es) de control de rutina;		
d) demostrar la aceptabilidad de diferentes configuraciones de carga;		
e) demostrar la aceptabilidad de la temperatura mínima del producto antes del procesamiento, si el proceso no se controla a partir de las mediciones de la temperatura de la carga de esterilización;		
f) demostrar la aceptabilidad de la mezcla de productos dentro de la carga de esterilización;		
g) demostrar la idoneidad del producto simulado que compone la carga de esterilización, si se utiliza;		
h) demostrar la conformidad con las especificaciones del producto y del envase después de la esterilización, la despirogenización o la reesterilización, según proceda.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><b>9.4.2.2</b> Si se utilizan indicadores químicos como parte de la CE, deberán cumplir con la monografía de <i>Indicadores químicos</i>.</p>		
<p><b>9.4.2.3</b> Se especificará el número y la ubicación de los sensores de temperatura, que deberán ser suficientes para medir la gama de temperaturas en toda la carga de esterilización.</p>		
<p><b>9.4.2.4</b> Se registrarán los resultados de la CE física (véase 4.1.2).</p>		
<p><b>9.4.3 Calificación del desempeño microbiológico</b></p>		
<p><b>9.4.3.1</b> Si, además de la medición de los parámetros físicos, el proceso de esterilización por calor seco se basa en la biocarga, o se verifica mediante métodos microbiológicos, deberá realizarse una CE microbiológica que demuestre que el proceso de esterilización proporciona una inactivación microbiana adecuada en la gama de condiciones propuestas para el procesamiento de rutina. La CE microbiológica deberá:</p>		
<p>a) demostrar la idoneidad del IB u otro DDP y su relación con la biocarga;</p>		
<p>b) identificar el nivel máximo aceptable de biocarga en el producto antes de la esterilización;</p>		
<p>c) identificar la relación entre los parámetros físicos suministrados y la letalidad microbiológica;</p>		
<p>d) demostrar la inactivación de las IB o de las biocargas resistentes aisladas en condiciones seleccionadas para que la letalidad sea menor que la de las condiciones utilizadas para el procesamiento de rutina;</p>		
<p>e) demostrar el logro de la letalidad requerida durante toda la carga de esterilización.</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p><b>9.4.3.2</b> El producto utilizado para la CE microbiológica deberá ser empacado de la misma manera que el que se procesa rutinariamente.</p>		
<p><b>9.4.3.3</b> Deberá especificarse el número y la ubicación de los IB u otros DDP, si se utilizan. Las ubicaciones especificadas incluirán la colocación en los lugares de la carga de esterilización en los que sea más difícil lograr las condiciones de esterilización, tal como se identifica en la CE física.</p>		
<p><b>9.4.3.4</b> Si se utilizan IB como parte del CE microbiológico, éstos deberán cumplir con los numerales 5 y 9.5 de la ISO 11138-4.</p>		
<p><b>9.4.3.5</b> Los resultados de la CE microbiológica deberán registrarse (véase 4.1.2).</p>		
<p><b>9.4.4</b> Calificación del desempeño - Despirogenización</p>		
<p><b>9.4.4.1</b> En el caso de un proceso de despirogenización, la CE deberá demostrar que los parámetros especificados del proceso garantizan que se logre la inactivación de endotoxinas requerida (véase 8.10) en el lugar que más lentamente se calienta en los artículos que se procesan.</p>		
<p><b>9.4.4.2</b> En el caso de los procesos de despirogenización, deberá especificarse el número y la ubicación de los desafíos de endotoxinas.</p>		
<p><b>9.5</b> Sistemas de esterilización adicionales</p>		
<p>Los sistemas de esterilización que realicen un proceso de esterilización/despirogenización igual al realizado por un sistema de esterilización previamente calificado, deberán someterse a la CE</p>		
<p>a) de la misma manera que el sistema de esterilización original o</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>b) utilizando una CE reducida que demuestre la consecución de los parámetros de proceso requeridos en la carga de esterilización y, si procede, el nivel requerido de letalidad microbiológica. Se registrará la justificación de la CE reducida (véase 4.1.2).</p>		
<p><b>9.6</b> Revisión y aprobación de la validación</p>		
<p><b>Nota:</b> el propósito de esta actividad es realizar y documentar una revisión de los datos de validación para confirmar la aceptabilidad del proceso de esterilización y aprobar el informe de validación y la especificación del proceso.</p>		
<p><b>9.6.1</b> La información recopilada o producida durante el CI, CO y CE deberá documentarse y revisarse para comprobar su aceptabilidad (véase también 4.1.2). Se registrarán los resultados de esta revisión.</p>		
<p><b>9.6.2</b> Se documentará y aprobará una especificación del proceso para el producto o la familia de productos definidos, incluidos los parámetros del proceso y sus tolerancias. La especificación del proceso deberá estipular los criterios de conformidad de un proceso individual de esterilización/despirogenización utilizado para una carga de esterilización particular. La especificación del proceso deberá incluir</p>		
<p>a) la temperatura mínima de la carga de esterilización que se introducirá en el sistema de esterilización (a menos que el proceso esté controlado por la temperatura de la carga);</p>		
<p>b) el patrón de carga;</p>		
<p>c) el tiempo para alcanzar la temperatura de esterilización;</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

d) el tiempo de exposición;		
e) la circulación (flujo de aire);		
f) si se va a utilizar $F_H$ :		
1) la ubicación de la posición de control para la $F_H$ ;		
2) la $F_H$ mínima;		
3) el rango aceptable dentro de la carga de esterilización.		
<b>10. Vigilancia y control de rutina</b>		
<b>10.1 Control de rutina</b>		
<b>10.1.1</b> Deberán especificarse los procedimientos para el control de rutina del proceso de esterilización		
<b>10.1.2</b> Se especificará la carga de esterilización y la configuración de la carga.		
<b>10.1.3</b> El proceso de esterilización deberá realizarse dentro de las tolerancias definidas en la especificación del proceso.		
<b>10.1.4</b> Los parámetros del proceso se registrarán durante todo el proceso de esterilización.		
<b>10.1.5</b> Se confirmará la carga correcta del sistema de esterilización.		
<b>10.1.6</b> Se especificará un sistema que garantice la clara diferenciación entre los productos procesados y los no procesados.		
<b>10.1.7</b> Si se utilizan IB o DDP para el control de rutina, deberán cumplir con lo establecido en 8.5 u 8.7 (lo que sea aplicable).		
<b>10.1.8</b> Se debe especificar el número y la ubicación de los IB y DDP.		
<b>Nota:</b> normalmente, se utilizan menos IB o DDP para la monitorización de rutina que para la validación.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><b>10.1.9</b> Si se utilizan indicadores químicos en el control de rutina, deberán cumplir con la monografía de <i>Indicadores químicos</i>.</p>		
<p><b>10.2</b> Control de rutina</p>		
<p><b>10.2.1</b> Como mínimo, se registrará lo siguiente para cada proceso de esterilización</p>		
<p>a) la fecha;</p>		
<p>b) la identificación del sistema de esterilización;</p>		
<p>c) Identificación del proceso de esterilización;</p>		
<p>d) configuración del producto y de la carga;</p>		
<p>e) operador y firma;</p>		
<p>f) temperatura del producto antes de su introducción en el esterilizador, si procede;</p>		
<p>g) características de calentamiento y enfriamiento de la carga de esterilización, si procede;</p>		
<p>h) la temperatura en la(s) posición(es) de control de rutina;</p>		
<p>i) tiempo de exposición o velocidad del transportador;</p>		
<p>j) FH, si procede;</p>		
<p>k) tasa de flujo de aire, si procede;</p>		
<p>l) fallo identificado, si lo hay.</p>		
<p><b>10.2.2</b> La <i>tabla 1</i> identifica las variables del proceso evaluadas durante la definición del proceso, la CO y la CE, e identifica las variables del proceso que deberán ser monitoreadas durante el procesamiento de rutina.</p>		
<p><b>10.2.3</b> Los registros se conservarán como se especifica en el apartado 4.1.2.</p>		
<p><b>10.3 Lugares de control del proceso</b></p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

El proceso de esterilización deberá supervisarse en lugares representativos especificados del sistema de esterilización [véase también 9.4.2.1 c)].

**Tabla 1. Variables del proceso que deben controlarse**

Variables del proceso	Durante la validación	Para el procesado de rutina
Verificación de la lógica del programa (si procede)	Sí	No
Identificación de la carga	Sí	Sí
Configuración de la carga	Sí	Sí
Temperatura de la carga antes de entrar en el esterilizador <sup>a</sup>	Sí	Sí
Tiempo de calentamiento de la temperatura del esterilizador	Sí	Sí, si se utiliza $F_H$ para la liberación
Tiempo de calentamiento de la temperatura de carga	Sí	No
Ajuste del flujo de aire (si procede)	Sí	Sí
Flujo de aire (metros por min) (si procede)	Sí	Sí
Revoluciones del ventilador por min (si procede)	Sí	No
Velocidad de la cinta transportadora (si procede)	Sí	Sí
Temperatura de exposición	Sí	Sí
Distribución de la temperatura	Sí	No
Tiempo de exposición	Sí	Sí
Presión de exposición (si procede)	Sí	Sí
Tiempo de enfriamiento del esterilizador	Sí	Sí, si se utiliza $F_H$ para la liberación
Tiempo de enfriamiento de la carga	Sí	No

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

	$F_H$ acumulado del esterilizador (si procede)	Sí	Sí
	$F_H$ acumulado de la carga (si procede)	Sí	No
	<sup>a</sup> A menos que el proceso esté controlado por la temperatura de la carga o se hayan demostrado medios alternativos de control (es decir, tiempo de equilibrio antes del procesamiento, almacenamiento estándar y/o condiciones de fabricación).		
<b>11. Liberación del producto por esterilización / despirogenización</b>			
11.1 Para la liberación del producto, los parámetros del proceso monitoreados durante la esterilización/despirogenización deberán cumplir con la especificación del proceso. Los datos de las pruebas microbiológicas/de endotoxinas, si se utilizan, serán aceptables.			
11.2 Para la liberación paramétrica, los parámetros del proceso, además de estar especificados y controlados, deberán ser monitoreados directamente.			
11.3 Deberán conservarse los registros que demuestren que el proceso de esterilización/despirogenización se ha llevado a cabo de acuerdo con su especificación (véase 4.1.2).			
11.4 Si no se cumplen las condiciones especificadas en el numeral 11.1, el producto se considerará no conforme y se manipulará de acuerdo con los procedimientos documentados (véase 4.4).			
<b>12. Mantenimiento de la eficacia del proceso</b>			
<b>12.1 Consideraciones</b>			
Deberá demostrarse la eficacia continua del sistema para garantizar el estado del producto presentado para su esterilización o despirogenización (véase 7.4). Esto puede incluir el control de rutina de la			

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

biocarga del producto y/o el control de la eficacia del proceso de limpieza.		
<b>12.2 Recalibración</b>		
Se verificará periódicamente la precisión y fiabilidad de los instrumentos utilizados para controlar y supervisar el proceso de esterilización (véase 4.3.3).		
<b>12.3 Mantenimiento del equipo</b>		
<b>12.3.1</b> El mantenimiento preventivo deberá planificarse y realizarse de acuerdo con procedimientos documentados. Deberá especificarse el procedimiento para cada tarea de mantenimiento planificada y la frecuencia con la que debe llevarse a cabo. Se conservarán los registros del mantenimiento.		
<b>12.3.2</b> El equipo no se utilizará para procesar el producto hasta que todas las tareas de mantenimiento especificadas se hayan completado satisfactoriamente y se hayan registrado o se hayan abordado de otro modo mediante un enfoque de gestión de riesgos dentro del sistema de gestión de la calidad.		
<b>12.3.3</b> El plan de mantenimiento, los procedimientos de mantenimiento y los registros de mantenimiento serán revisados periódicamente por una persona designada. Los resultados de la revisión se registrarán (véase 4.1.2).		
<b>12.4 Recalificación</b>		
<b>12.4.1</b> La recalificación de un proceso de esterilización o despirogenización, realizada para un producto definido y un equipo especificado, deberá realizarse a intervalos definidos. Deberá justificarse el alcance de la recalificación.		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p><b>12.4.2</b> Se especificarán los procedimientos de recalificación y se conservarán los registros de recalificación (véase 4.1.2).</p>		
<p><b>12.4.3</b> Los datos de recalificación se revisarán en función de los criterios de aceptación especificados, de acuerdo con los procedimientos documentados. Se conservarán registros de las revisiones de los datos de recalificación junto con las correcciones realizadas y las medidas correctivas adoptadas si no se cumplen los criterios de aceptación especificados (véase 4.4).</p>		
<p><b>12.5 Evaluación del cambio</b></p>		
<p><b>12.5.1</b> Se evaluará cualquier cambio en el sistema de esterilización que pueda afectar a la realización del proceso de esterilización o despirogenización. Si se considera que el proceso de esterilización o despirogenización se ve afectado, se repetirá una parte o la totalidad de CI, CO o CE (véase el numeral 9). El resultado de esta evaluación, incluida la justificación de las decisiones tomadas, deberá registrarse (véase 4.1.2).</p>		
<p><b>12.5.2</b> Cualquier cambio en el producto, su envase o la presentación del producto para su esterilización o despirogenización deberá evaluarse para determinar el efecto sobre la idoneidad del proceso de esterilización/ despirogenización. El resultado de la evaluación, incluida la justificación de las decisiones tomadas, deberá registrarse. Las partes de la definición del proceso (véase el numeral 8) o de la calidad del producto (véase el numeral 9.4) que deban llevarse a cabo se determinarán en función de la naturaleza del cambio</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<b>Anexo A</b>		
(informativo)		
<b>Orientación sobre la aplicación de esta monografía</b>		
<b>A.1 Ámbito de aplicación</b>		
<b>A.1.2 Exclusiones</b>		
<b>A.1.2.1</b> La implementación efectiva de procedimientos definidos y documentados es necesaria para el desarrollo, la validación y el control de rutina de un proceso de esterilización de dispositivos médicos. Dichos procedimientos se consideran comúnmente como elementos de un sistema de gestión de la calidad. Este capítulo identifica y especifica aquellos elementos de un sistema de gestión de la calidad que son esenciales para el control efectivo de la esterilización de acuerdo con el sistemas de gestión de la calidad indicado en la NOM-241-SSA1-2021.		
<b>A.2 Referencias normativas</b>		
Los requisitos dados en los documentos que se incluyen como referencias normativas son requisitos de esta monografía sólo en la medida en que se citan en partes normativas de este capítulo. La cita puede referirse a toda el capítulo o limitarse a numerales específicos.		
<b>A.3 Caracterización del agente esterilizante</b>		
<b>A.3.1 Eficacia microbica</b>		
El propósito de la caracterización del agente esterilizante es demostrar la eficacia microbica del agente esterilizante, evaluar los efectos que la exposición al agente esterilizante tiene sobre los materiales, e identificar los requisitos para la		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

seguridad del personal y la protección del medio ambiente.		
<b>A.3.2 Efectos materiales</b>		
Los efectos materiales del calor seco son causados por la exposición al calor durante tiempos predeterminados. Los efectos materiales pueden incluir:		
– cambios en las propiedades físicas, como ablandamiento, agrietamiento, deformación o cambios de forma;		
– cambios en las propiedades químicas, como descomposición, generación de gases, polimerización o formación de compuestos tóxicos;		
– diferencias en las tasas de expansión que podrían causar daños en las piezas acopladas;		
– cambios en la funcionalidad del material o en el desempeño del producto.		
El calor seco es un agente esterilizador de acción relativamente lenta, que generalmente requiere temperaturas más altas que otros modos de esterilización. Sin embargo, una de las ventajas distintivas del calor seco es su capacidad para penetrar en diferentes tipos de materiales, incluidos los aceites, la vaselina y los envases cerrados que no son permeables al vapor.		
La tasa de destrucción microbiológica puede verse influida por la temperatura, la uniformidad del medio de calentamiento durante la esterilización, la permeabilidad del material de envasado al medio de calentamiento, la accesibilidad del dispositivo o la vía de fluido del componente al medio de calentamiento		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

y el estado fisiológico de la biocarga asociada al producto.		
<b>A.4 Caracterización del proceso y del equipo</b>		
<b>A.4.1 Caracterización del proceso</b>		
El desarrollo de un ciclo de esterilización por calor seco para dispositivos médicos debe tener en cuenta la sensibilidad del proceso a variaciones significativas en la configuración de la carga, la temperatura inicial de la carga y el calor específico de los componentes de la carga. Los factores que pueden influir en la esterilización por calor seco de los dispositivos médicos se enumeran en la <i>tabla A.1</i> .		
<b>Tabla A.1. Factores que pueden influir en la esterilización por calor seco de los dispositivos médicos</b>		
<b>Variables</b>	<b>Factores</b>	<b>Consideraciones</b>
Embalaje	Densidad por unidad de volumen  Sellados herméticos  Porosidad  Etiquetado	Penetración del calor  Resistencia de los sellos  Mantenimiento de la esterilidad  Retención de las etiquetas de los productos durante el proceso
Dispositivo o componente	Composición  Complejidad	Tolerancia al calor  Diseño  Degradación térmica  Mantenimiento del potencial de esterilidad  Pérdida de función

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Esterilizador	Densidad de carga del esterilizador (por ejemplo, esterilizador totalmente cargado o parcialmente cargado)	Tasa de penetración del calor en la carga Tasa de enfriamiento posterior a la esterilización
<p>Los procesos de esterilización por calor seco suelen tener lugar a una temperatura de 160 °C o superior, aunque se han desarrollado y validado procesos de esterilización a temperaturas significativamente más bajas, los procesos de despirogenización suelen tener lugar a 250 °C o más.</p>		
<p>Dependiendo del equipo utilizado, el proceso puede requerir que se especifiquen diferentes parámetros de proceso.</p>		
<p>Parámetros del proceso y tolerancias: la alta temperatura de los procesos típicos de calor seco limita los materiales que pueden utilizarse para el producto y el envase. La temperatura máxima, el tiempo de exposición y el número de reesterilizaciones permitidas deben determinarse a partir de una evaluación de la estabilidad del producto, los materiales de construcción, los datos de los fabricantes o los estudios de desarrollo y validación. Por el contrario, la relativa insensibilidad de los materiales utilizados puede permitir amplias tolerancias en los parámetros del proceso, en comparación con otros procesos de esterilización.</p>		
<p>La temperatura mínima para la esterilización o despirogenización debe determinarse durante los estudios de desarrollo o validación del proceso. La tolerancia de los parámetros del proceso está determinada por la capacidad de control del sistema de esterilización y del material que se esteriliza. Los productos de vidrio y metal pueden soportar</p>		



*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>temperaturas más elevadas y permiten el uso de mayores tolerancias de temperatura y tiempo de calentamiento. En estas situaciones, los rangos de temperatura superiores a 5 °C no son inusuales. Véase en el apartado A.6.2 un análisis de los esterilizadores por lotes y continuos. En el caso de los esterilizadores continuos de calor seco, el tiempo de temperatura viene determinado por la velocidad del transportador. Si bien las velocidades del transportador son ajustables, una vez fijadas mantienen velocidades con tolerancias estrechas, siempre que los sistemas mecánicos y de control funcionen correctamente. Las tolerancias en la velocidad del transportador deben incluirse en el tiempo mínimo requerido para la esterilización o despirogenización.</p>		
<p>En los esterilizadores de calor seco por lotes, el tiempo suele ser el parámetro que mejor puede controlarse. Deben determinarse las tolerancias apropiadas. Si se utiliza FH para calcular el tiempo de esterilización, es necesario controlar las tasas de aumento y disminución de la temperatura.</p>		
<p>Los medios de calentamiento gaseosos utilizados en la esterilización por calor seco tienen una baja capacidad calorífica. La distribución de la temperatura dentro del esterilizador está influenciada por:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- la carga (la carga debe ser coherente con la utilizada durante la validación);</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- la velocidad y la distribución del flujo de aire (por ejemplo, las compuertas);</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- velocidad del soplador;</li> </ul>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>– funcionamiento de los elementos de calefacción;</p>		
<p>– para los sistemas de esterilización continua, la temperatura de las zonas adyacentes (o la temperatura ambiente a la entrada y a la salida del túnel), y la velocidad de movimiento del transportador a través del túnel.</p>		
<p>Los elementos mecánicos asociados al sistema de esterilización no suelen ajustarse para un ciclo concreto. Debe garantizarse el correcto funcionamiento de estos elementos (por ejemplo, soplador, amortiguadores, calentadores).</p>		
<p>Los requisitos para el preacondicionamiento del producto antes de la esterilización, si dicho acondicionamiento es necesario para garantizar la eficacia del proceso de esterilización, deben considerarse durante la validación. Deberá determinarse la temperatura mínima del producto que puede someterse al proceso de esterilización, ya que ello repercutirá en el calentamiento suministrado por el equipo del proceso.</p>		
<p>Ubicación del punto de medición de referencia y de los lugares de control del proceso: la ubicación de los dispositivos de control de la temperatura se determina durante la validación del proceso. La ubicación debe ser en el sitio del peor caso (zona de temperatura más baja y/o de calentamiento más lento) en la carga (o esterilizador). También puede utilizarse una ubicación conveniente que pueda relacionarse con esta zona. Este último se determina durante la validación. Si se utiliza una ubicación conveniente, el tiempo de esterilización (o despirogenización) se establece para garantizar que</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>la ubicación del peor caso reciba el tiempo requerido a la temperatura.</p>		
<p>Es típico medir las temperaturas del esterilizador en lugar de las temperaturas de la carga. En los sistemas continuos, puede ser imposible medir las temperaturas de la carga. Se recomiendan al menos dos dispositivos de medición de la temperatura</p>		
<p>o ciclos de producción rutinarios; estos dispositivos pueden colocarse juntos en la ubicación seleccionada. Si los dos dispositivos se colocan por separado, debe determinarse la diferencia admisible entre ellos.</p>		
<p>Cuando sea necesario, la velocidad de un transportador debe controlarse en la superficie del transportador o en un lugar lo más cercano posible a la superficie del transportador. Esta supervisión permitirá detectar cualquier problema que se produzca en el mecanismo de accionamiento. Sin embargo, se puede evaluar el mecanismo de accionamiento y determinar sitios alternativos de velocidad como aceptables (es decir, la rotación del eje) si se puede asegurar que dichos sitios alternativos representan la velocidad del transportador.</p>		
<p>Si la presión en el esterilizador está controlada, el lugar para el control de la presión debe representar el peor caso de fuga fuera del esterilizador. Por ejemplo, si el esterilizador está presurizado para mantener un ambiente aséptico y no está sellado herméticamente, el monitor de presión debe colocarse en las aberturas al ambiente externo.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>Al realizar la esterilización por calor seco de recipientes sellados con fases líquidas y gaseosas, podría ser necesario añadir una presión externa superior a la ambiental para compensar la presión interna causada por la expansión del líquido y la presión del vapor del gas.</p>		
<p><b>A.4.2 Caracterización del equipo</b></p>		
<p><b>A.4.2.1 Especificación del equipo</b></p>		
<p>Existen dos categorías generales para los sistemas de esterilización por calor seco: por lotes y continuos (los sistemas continuos suelen denominarse sistemas de esterilización por "túnel" o "cinta"). Los sistemas de esterilización continua se utilizan a menudo para la esterilización o despirogenización de envases para el llenado aséptico. En estos casos, no se utiliza ningún envase, y el producto se esteriliza en un entorno aséptico y se entrega en una zona aséptica. (Los sistemas de esterilización por calor seco por lotes también pueden utilizarse para esta función).</p>		
<p><b>A.4.2.2 Seguridad</b></p>		
<p>Deben existir instrucciones escritas para alertar al usuario sobre los peligros potenciales asociados al uso del equipo.</p>		
<p>El equipo, incluyendo el esterilizador, debe cumplir con las regulaciones nacionales de seguridad en el país de uso previsto.</p>		
<p>En el caso de los sistemas de esterilización por lotes, se deberán prever medios para garantizar que el sistema no pueda funcionar accidentalmente a menos que las puertas del esterilizador estén cerradas, selladas y bloqueadas. El sistema de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>esterilización deberá estar provisto de un medio que impida que la puerta se desprecinte si el esterilizador se calienta o presuriza. A menos que se indique una condición de fallo, las puertas del sistema de esterilización deben poder desprecintarse, desbloquearse</p>		
<p>y abrirse sólo al final de un ciclo de esterilización. El sistema de esterilización también debe estar provisto de un medio para devolver el esterilizador a las condiciones atmosféricas y abrir las puertas de carga si se produce una falla o un fallo crítico del ciclo automático.</p>		
<p>Si una operación de carga, descarga o mantenimiento requiere la entrada en el sistema de esterilización (ya sea por lotes o continua), se deberá prever un procedimiento de bloqueo y un equipo que garantice que el sistema de esterilización no pueda ponerse en marcha mientras se trabaja en él, excepto por el personal que realiza el trabajo.</p>		
<p>Deben desarrollarse procedimientos de descarga para evitar daños en el paquete y el peligro para el personal, a causa de los materiales calientes. Las cargas del esterilizador deben retirarse del mismo y dejarse enfriar más antes de su manipulación. Este equilibrio debe tener lugar en un área libre de corrientes de aire y con patrones de tráfico restringidos.</p>		
<p><b>A.4.2.3 Manuales e instrucciones</b></p>		
<p>Se deberá suministrar información que permita una instalación, un funcionamiento y un mantenimiento rutinario seguros y adecuados del sistema de esterilización.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Las instrucciones de instalación deben incluir una descripción de:		
-las dimensiones y masas totales del sistema de esterilización;		
-el tipo de alimentación eléctrica, el voltaje, la frecuencia y la potencia;		
-el caudal y la presión de los suministros de aire;		
-la intensidad del sonido emitido para la seguridad del operador;		
-el sistema de refrigeración, en su caso.		
Las instrucciones para la operación segura y efectiva del sistema deben incluir una descripción de:		
-el ámbito de aplicación, el tipo de carga y el tipo de envase;		
-capacidad del esterilizador;		
-los ciclos de esterilización disponibles;		
-los controles y dispositivos de indicación;		
-los dispositivos de seguridad;		
-el sistema de escape, si procede;		
-las instrucciones de seguridad;		
-qué hacer en caso de mal funcionamiento.		
El manual de mantenimiento y reparación y las instrucciones deben incluir:		
-qué hacer en los procedimientos de mantenimiento;		
-el intervalo, calendario o programa de mantenimiento recomendado;		
-los esquemas y circuitos eléctricos;		
-planos y circuitos hidráulicos;		
una lista de piezas de recambio.		
La documentación de la lógica de control del proceso y/o del software necesario para operar y mantener el		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>sistema de control del equipo (o cualquier otro software suministrado) debe ser proporcionada y acompañada por una prueba de validación. Esta validación puede ser realizada por una parte independiente o, en su caso, por el fabricante del software de acuerdo con la NOM-241-SSA1-2021.</p>		
<p><b>A.4.2.4 Utilidades</b></p>		
<p><b>A.4.2.4.1</b> El sistema de esterilización debe estar diseñado para funcionar con un suministro de aire u otro medio de calentamiento gaseoso que esté libre de agua líquida, filtrado a 5 µm, y que no contenga más de 0.5 mg de aceite por metro cúbico de aire libre. Si se requiere un ambiente aséptico en el esterilizador, el medio de calentamiento debe pasar por un filtro de retención microbiológica.</p>		
<p>Para los productos sellados, puede no ser necesario que el aire admitido en el esterilizador sea filtrado microbiológicamente. Sin embargo, en condiciones de alto calor, los envases permeables pueden permitir una penetración microbiológica que no se produciría en condiciones normales.</p>		
<p><b>A.4.2.4.2</b> La especificación de compra del sistema de esterilización debe incluir las características de la energía eléctrica disponible en el lugar de instalación. El voltaje requerido debe ser probado y especificado por el fabricante. El sistema de esterilización debe estar diseñado para funcionar con un suministro eléctrico provisto de medios para aislar simultáneamente todos los polos de la alimentación principal y fusilar cada polo por separado. La instalación eléctrica debe cumplir, por ejemplo, con</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>los códigos regionales, nacionales o locales aplicables.</p>		
<p><b>A.4.2.5 Componentes</b></p>		
<p>Los materiales utilizados en el sistema de esterilización deben resistir los efectos adversos del calor y no deben provocar el deterioro de la calidad del medio de calentamiento ni liberar ninguna sustancia conocida como tóxica, en cantidades que puedan crear un peligro para la salud. Los conductos y otras superficies que el personal pueda tocar y que tengan una temperatura superior a 70 °C deben estar aislados térmicamente. Deben preverse conexiones para que puedan insertarse sensores de temperatura o de otro tipo para comprobar la distribución de la temperatura y la penetración del calor del producto. Los componentes que deban sustituirse (por ejemplo, los filtros HEPA u otros) deberán estar convenientemente ubicados, y el sistema de esterilización deberá instalarse de manera que permita un fácil acceso.</p>		
<p><b>A.4.2.6 Accesorios</b></p>		
<p><b>A.4.2.6.1</b> Las bandejas, los estantes, los carros y, en su caso, los transportadores deberán estar diseñados para permitir un contacto uniforme de todos los productos con el medio de calentamiento. Deben garantizar que el producto y el envase no se dañen ni se comprometa su esterilidad. También deberán estar diseñados para sujetar el producto de forma segura y evitar el movimiento del producto resultante del flujo de gas o del movimiento de un transportador.</p>		
<p><b>A.4.2.6.2</b> Los gases de escape calientes deberán ser ventilados de manera segura.</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p><b>A.4.2.6.3</b> Los filtros, si se utilizan, deberían ser apropiados para el uso previsto. Deberían ser probados o reemplazados periódicamente. Si se utilizan filtros HEPA, deberían probarse al menos cada seis meses y certificarse, y cualquier sistema de refrigeración debería especificarse y controlarse de acuerdo con esta monografía.</p>		
<p><b>A.4.2.7 Sistemas de control y registro</b></p>		
<p><b>A.4.2.7.1</b> El ciclo de esterilización debe ser controlado por un control de programa automático que tenga uno o más ciclos de esterilización preestablecidos. El sistema de registro deberá producir registros permanentes y legibles de los valores de los parámetros del proceso especificados a lo largo del ciclo de esterilización a intervalos de tiempo suficientes para caracterizar la tasa de cambio de temperatura y presión, la velocidad del transportador y el tiempo de exposición.</p>		
<p><b>A.4.2.7.2</b> El acceso a la selección y a la modificación de los programas del dispositivo de control debe estar restringido mediante el uso de una clave, un código, una herramienta u otros derechos de acceso administrativo y de usuario especiales.</p>		
<p><b>A.4.2.7.3</b> Debe demostrarse que los instrumentos de vigilancia y control son suficientes para el uso previsto. El equipo de medición debería formar parte del sistema de gestión de las mediciones de conformidad con la ISO 10012.</p>		
<p>Las siguientes capacidades recomendadas de los instrumentos deberían ser suficientes, pero pueden variar según los requisitos del proceso de medición y las capacidades del equipo de esterilización.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

El dispositivo de control de la temperatura debería:		
-tener una precisión de $\pm 1\%$ o mejor en el rango de funcionamiento;		
<b>Nota:</b> la precisión debe ser suficiente para demostrar el cumplimiento de las especificaciones.		
-ajustarse a $\pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a la temperatura de esterilización;		
-ser ajustable <i>in situ</i> mediante el uso de una llave, código o herramienta sin desmontar el instrumento.		
El dispositivo de control de la presión (si se utiliza) deberá tener una precisión de $\pm 1.6\%$ o superior en el intervalo de escala de 0 a 3 bar (300 kPa); y ser ajustable <i>in situ</i> mediante el uso de una llave, código o herramienta sin desmontar el instrumento.		
El dispositivo de control del tiempo debe tener una precisión de $\pm 1\%$ o mejor para períodos de tiempo superiores a 5 min y tener una precisión de $\pm 2.5\%$ o mejor para períodos de tiempo de hasta 5 min.		
Cuando sea posible, los errores sistemáticos deberán cuantificarse y corregirse aplicando los factores de corrección adecuados.		
<b>A.4.2.8</b> Programas de control		
<b>A.4.2.8.1</b> El fabricante del sistema de esterilización suele ser responsable de la calidad de los programas informáticos suministrados. Por razones de propiedad, el fabricante del sistema de esterilización puede decidir no revelar la lista de fuentes del software. En este caso, el fabricante debe proporcionar al usuario una declaración de validación que incluya una referencia que indique en qué puntos y según qué normas se ha realizado la validación.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

También debería validarse la lógica de los medios de control electromecánicos o de otro tipo.		
<b>A.4.2.8.2</b> El usuario del esterilizador es responsable de todas las validaciones en apoyo de todos los cambios.		
<b>A.5 Definición del producto</b>		
<b>A.5.1 Consideraciones</b>		
La definición del producto implica la documentación de la información esencial sobre el dispositivo médico a esterilizar. La definición del producto incluye el propio dispositivo médico, el sistema de barrera estéril que contiene el producto y cualquier accesorio, instrucciones u otros elementos incluidos en el sistema de barrera estéril. También incluye una descripción de la funcionalidad prevista del dispositivo médico y los procesos de fabricación y esterilización, así como una evaluación de si el producto es un nuevo diseño o forma parte de una familia de productos existente. Como parte de la definición del producto debe considerarse lo siguiente:		
-descripción física del dispositivo médico (composición y configuración);		
- uso previsto del dispositivo médico;		
- si el dispositivo médico está destinado a un solo uso o a un uso múltiple;		
-características de diseño que puedan afectar a la elección del proceso de esterilización;		
-materias primas/condiciones de fabricación que puedan afectar a la calidad microbiológica;		
-compatibilidad con el proceso de esterilización y la especificación de esterilización del producto;		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

-NGE requerido;		
-envase;		
-patrón de carga de esterilización;		
-documentación de lo anterior.		
<b>A.5.2 Seguridad y desempeño del producto</b>		
<b>A.5.2.1</b> Durante el diseño de los dispositivos médicos, se debe prestar atención a la funcionalidad del producto, a las tolerancias de diseño, a la composición y configuración del producto y a los materiales de envasado para garantizar la entrega efectiva del esterilizante a todas las partes del producto. El diseño del producto debe garantizar que la funcionalidad y la seguridad no se vean comprometidas por la exposición a la gama prevista de condiciones de esterilización.		
<b>A.5.3 Consideraciones sobre el empaque</b>		
<b>A.5.3.1</b> Los materiales de empaque para la esterilización por calor seco deben:		
-ser capaces de soportar altas temperaturas;		
-permitir una fácil penetración del calor;		
-proporcionar una barrera a los microorganismos después de la esterilización durante la vida útil del producto;		
-resistir al desgarro y a la perforación;		
-poder sellarse adecuadamente;		
-estar libre de ingredientes tóxicos y tintes no rápidos y tener poca pelusa.		
<b>A.5.3.2</b> Los materiales de empaque que no están diseñados para temperaturas de esterilización por calor seco podrían derretirse o quemarse causando		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>daños al esterilizador y/o al producto, y pueden presentar un riesgo de incendio.</p>		
<p>Instalaciones sanitarias: se recomiendan paquetes o recipientes pequeños con una densidad de producto que debe mantenerse lo más baja posible para minimizar el potencial de efectos adversos en la tasa de flujo de aire y la distribución dentro del esterilizador.</p>		
<p><b>A.5.3.3</b> Las funciones principales del envase de un dispositivo médico esterilizado son permitir la esterilización del contenido del envase, mantener la esterilidad del contenido del envase hasta que se abra el envase y permitir la extracción del contenido sin que se contamine.</p>		
<p><b>A.5.4</b> Calidad microbiológica</p>		
<p>Al desarrollar un ciclo de esterilización por calor seco deben considerarse factores como el atrapamiento de microorganismos en el producto, el contacto del producto con líquidos contaminados durante la fabricación y el uso de materiales que podrían favorecer el crecimiento microbiológico. La recuperación de las esporas tratadas con calor también puede variar con el tiempo transcurrido entre el tratamiento y el cultivo, y con las condiciones de cultivo. Por lo tanto, dichas condiciones deben ser cuidadosamente controladas y documentadas.</p>		
<p>Instalaciones sanitarias: la atención a la calidad microbiológica requerirá procedimientos estrictos para la recolección y manipulación de dispositivos médicos reutilizables usados, y para la validación y el control de los procesos de limpieza de los dispositivos médicos reutilizables de acuerdo con las</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>instrucciones del fabricante del dispositivo médico. Para más información, consulte las ISO 17664 e ISO 15883-1. En el caso de los instrumentos anteriores a la publicación de la ISO 17664, deben seguirse las directrices regionales o nacionales para la limpieza, descontaminación y esterilización de dichos dispositivos médicos. Además, se advierte sobre el uso de lubricantes con los dispositivos médicos, ya que pueden añadir contaminantes microbianos a los productos y aumentar la dificultad de penetración del esterilizante.</p>		
<p><b>A.5.5 Familia de productos</b></p> <p>Los productos pueden agruparse en familias para la selección del ciclo de esterilización, para las actividades de validación y para el control rutinario de la esterilización por calor seco. Las familias de productos deben establecerse sobre la base de la biocarga del producto, la complejidad del producto y del envase, y la configuración y densidad de la carga de esterilización. El enfoque general es clasificar los productos y envases individuales por sus similitudes y luego evaluar qué condiciones dentro de una clasificación dada proporcionan el mayor desafío. Una familia de productos puede estar representada por el producto maestro, un producto equivalente o un producto simulado. Deben documentarse los estudios o los fundamentos utilizados para colocar un producto en una determinada clasificación de productos.</p>		
<p>El producto maestro puede representar la familia de productos si la evaluación indica que un miembro de la familia de productos presenta un desafío al</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>proceso de esterilización que es mayor que todos los demás miembros de la familia. En algunas situaciones, puede haber varios productos de la familia que podrían considerarse el producto maestro. En tales circunstancias, cualquiera de estos productos puede ser seleccionado como producto maestro para representar a la familia.</p>		
<p>Un grupo de productos equivalentes puede representar la familia de productos si la evaluación indica que los miembros de una familia de productos se consideran equivalentes. La selección del producto equivalente debe hacerse al azar o de acuerdo con un calendario planificado para incluir a los miembros equivalentes de la familia. El volumen de fabricación y la disponibilidad del producto deben considerarse al seleccionar el producto que representará a la familia.</p>		
<p>La persona responsable de la esterilización debe participar en revisiones periódicas de las familias de productos para evaluar el impacto de cualquier modificación del producto o del proceso. El resultado de dichas evaluaciones y revisiones deberá documentarse.</p>		
<p>Se debe realizar una revisión formal en un intervalo definido para garantizar que todas las familias de productos y los productos utilizados para representar cada familia siguen siendo válidos.</p>		
<p>Centros médicos: un centro médico suele combinar varios productos en un solo paquete. Debe identificarse la familia de productos para esta combinación. En la mayoría de los casos, la familia de productos identificada debe coincidir con la familia</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>de productos del dispositivo médico del envase que se sabe que es el más difícil de esterilizar.</p>		
<p><b>A.6 Definición del proceso</b></p>		
<p><b>A.6.1</b> Establecimiento del proceso de esterilización: la definición del proceso se lleva a cabo para definir los parámetros de un proceso de esterilización por calor seco que permita alcanzar los requisitos de esterilidad especificados para un producto definido sin afectar negativamente al rendimiento del producto. Por lo tanto, la definición del proceso incluye al menos dos cuerpos de trabajo: uno dirigido a evaluar el efecto (si lo hay) de un rango de valores candidatos para las variables del proceso sobre el producto y el envase, y el otro dirigido a definir los parámetros del proceso que lograrán los requisitos especificados para la esterilidad del producto.</p>		
<p><b>A.6.2</b> Parámetros del proceso: la selección de la duración y la temperatura del ciclo de esterilización que se utilizará depende de la configuración del producto y de la capacidad del producto y del envase para soportar las temperaturas y el aporte total de calor. Los procesos de calor seco deben desarrollarse con el rango más estrecho posible de temperaturas en el esterilizador. Los estudios de desarrollo de procesos pueden realizarse en un esterilizador de investigación si el esterilizador de producción es capaz de ofrecer los mismos parámetros de procesamiento.</p>		
<p><b>A.6.3 Biocarga:</b> véase el anexo E para obtener orientación adicional sobre la biocarga</p>		
<p><b>A.6.4</b> Indicador biológico: véanse los anexos C, D y E.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><b>A.6.5</b> Dispositivo de desafío al proceso (DDP): Los DDP suelen consistir en una población conocida de esporas de <i>Bacillus atrophaeus</i> u otra cepa de microorganismo que se sabe que tiene una resistencia al calor seco que se ha demostrado que es equivalente o mayor que la de la var. <i>B. atrophaeus</i>. Existen varios tipos de DDP, entre los que se encuentran los siguientes.</p>		
<p>Producto inoculado: el producto propiamente dicho puede ser inoculado directa o indirectamente con esporas de una población y resistencia conocidas. La inoculación directa se realiza aplicando una suspensión líquida sobre el producto. La inoculación indirecta se realiza colocando un portador inoculado dentro o sobre el producto o en el envase.</p>		
<p>La inoculación directa de un producto puede dar lugar a una resistencia variable del inóculo debido a la oclusión de las esporas sobre o en el producto, a fenómenos de superficie y/o a otros factores ambientales. Por lo tanto, es importante validar esta práctica para garantizar que la resistencia del producto simulado inoculado esté razonablemente correlacionada con el producto natural. También es necesario validar la recuperación del inóculo. Véase la ISO 11737-1 para obtener información adicional.</p>		
<p>–Producto simulado inoculado: un producto simulado consiste en porciones de un dispositivo o una combinación de componentes que se sabe que representan el mayor desafío para el proceso y que, al mismo tiempo, representan adecuadamente todos los productos de una familia de productos. El</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>producto simulado puede ser inoculado por medios directos o indirectos.</p>		
<p>- Soporte inoculado: un soporte como una tira de papel, un disco u otro sustrato puede inocularse con esporas de una población y resistencia conocidas. Para utilizar el portador inoculado para el desarrollo del ciclo, la resistencia del portador inoculado debe estar correlacionada con la resistencia del producto inoculado, del producto simulado o del producto natural.</p>		
<p>- Producto natural: un producto con biocarga natural puede utilizarse como sistema de desafío microbiológico para el método de biocarga absoluta del desarrollo del ciclo. Cuando se utiliza un producto natural, debe haber un programa de seguimiento de la biocarga que cumpla con la ISO 11737-1 y determine el número, la distribución y la resistencia de la biocarga antes de la esterilización.</p>		
<p>- Un producto simulado puede representar una familia de productos si constituye un desafío al proceso de esterilización que es equivalente o mayor que el desafío asociado a los productos de la familia. - Un producto simulado no está destinado al uso clínico; se fabrica únicamente para el desarrollo del ciclo de esterilización, la validación y la esterilización de producción rutinaria. Un producto simulado puede ser uno que:</p>		
<p>a) es similar al producto real en términos de materiales, tamaño, complejidad y envase, y se somete a procesos de fabricación similares (por ejemplo, una pieza del material utilizado para</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>implantes que pasa por todo el proceso de fabricación);</p>		
<p>b) es una combinación empaquetada de componentes de productos de la familia que normalmente no se combinarían para su uso (por ejemplo, un juego de tubos que contiene múltiples filtros, abrazaderas y llaves de paso que son componentes de otros productos de la familia)</p>		
<p>c) tiene características de transferencia de calor similares.</p>		
<p><b>A.6.6</b> Despirogenización: la destrucción térmica por calor seco (hornos de convección, conducción o calor radiante) es la forma más común y eficaz de destruir el material pirogénico de origen bacteriano (endotoxina). La despirogenización por calor seco es el método de elección para los materiales resistentes al calor, como la cristalería, los equipos e instrumentos metálicos, así como los productos químicos termoestables, las ceras y los aceites.</p>		
<p>El método estándar de despirogenización, descrito en muchos textos y compendios de referencia, es la exposición a no menos de 250 °C durante más de 30 min (Sweet y Huxsoll<sup>[30]</sup>). También se ha demostrado que las temperaturas superiores a 180 °C durante no menos de 3 h destruyen eficazmente la endotoxina bacteriana. Las temperaturas de calor seco más bajas (es decir, 175 °C o menos) son relativamente insuficientes para destruir al menos 2 unidades logarítmicas de pirógeno (Akers, et al.,<sup>[17]</sup>;</p>		
<p>Ludwig y Avis<sup>[24]</sup>). Por ejemplo, a 170 °C, se demostró que una reducción de 3 logs a 5 logs de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>endotoxinas requiere tiempos de procesamiento superiores a 1 000 min.</p>		
<p>La validación debe completarse demostrando una reducción de 3 logs de endotoxina. Uno o más artículos de desafío deben ser tratados con 1 000 o más unidades internacionales (UI) USP. Debe medirse la endotoxina en un control positivo, no expuesto a la destrucción térmica, y en los artículos expuestos. El ensayo de endotoxina debe ser la prueba de lisado de amebocitos de Limulus (LAL).</p>		
<p>Si se valida un nivel más bajo de reducción de UI, se debe establecer un programa de control rutinario de los niveles de endotoxinas en los artículos antes de su procesamiento para garantizar que no superen el nivel validado.</p>		
<p>Cuando se lleve a cabo la validación del ciclo de despirogenización, deberá considerarse la naturaleza de la endotoxina. Se han encontrado diferentes tasas de destrucción de endotoxinas. Los preparados comerciales de endotoxina formulados sin rellenos (es decir, lactosa, polietilenglicol) han demostrado ser los más resistentes a la exposición al calor seco y, por lo tanto, se consideran los peores desafíos (Ludwig y Avis[25]). La destrucción de la endotoxina no sigue el simple declive logarítmico exhibido en los estudios de esterilización en suspensiones homogéneas de esporas. Se ha demostrado que la cinética de inactivación de la endotoxina de <i>E. coli</i>, <i>S. typhosa</i>, <i>Serratia marcescens</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es un proceso no lineal de segundo orden (Tsuji y Harrison[31]). Garantizar una recuperación fiable de la endotoxina de los artículos de desafío es</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>crucial en los estudios de inactivación o eliminación de endotoxinas (Avis, et al.<sup>[18]</sup>; Ludwig y Avis<sup>[24]</sup>).</p>		
<p>Para asegurar la despirogenización, es importante que cada artículo en el horno o túnel se exponga al menos a la temperatura indicada durante un tiempo no inferior al indicado.</p>		
<p><b>A.7 Validación</b></p>		
<p><b>A.7.1 Consideraciones</b></p>		
<p>El programa de validación se realiza para evaluar la fiabilidad de un proceso de esterilización o despirogenización. (Las referencias posteriores a la "esterilización" incluirán la despirogenización cuando sea aplicable). Por lo tanto, el protocolo de validación debe ser explícito en cuanto a qué, cuándo y cómo medir. Una parte importante del protocolo también deberá abordar la interpretación de los resultados. Una verdadera validación objetiva sólo es posible si los requisitos sobre los que se juzgará el proceso de esterilización se determinan y establecen antes de la validación. El cumplimiento de un sistema de calidad como el indicado en la NOM-241-SSA1-2021 garantizará una validación clara y objetiva.</p>		
<p>Debe prestarse especial atención a garantizar que los parámetros físicos a lo largo de todo el ciclo de esterilización (no sólo la fase de exposición) sean comparables a los establecidos durante el desarrollo del ciclo. La fase de acondicionamiento (calentamiento) podría aportar una letalidad significativa a la carga.</p>		
<p>El análisis de los datos obtenidos durante la validación demostrará que un determinado ciclo de esterilización en un sistema de esterilización</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>identificado hará o no estéril una carga específica. Por lo tanto, la validación no está relacionada únicamente con el sistema de esterilización, sino también con factores como la carga y su configuración.</p>		
<p>La homogeneidad de la carga y el patrón de carga determinan en gran medida el número de sensores de temperatura necesarios. El uso de cargas mixtas podría requerir un aumento del número de sensores utilizados. Debe colocarse al menos un sensor junto a los sensores de supervisión y control. Pueden utilizarse sensores adicionales.</p>		
<p>Una buena interpretación de los resultados sólo es posible si los criterios se han establecido antes de realizar la validación. Adaptar los requisitos a los resultados de la validación contradice cualquier sistema o principio de calidad. Si el proceso de esterilización no está dentro de los límites preestablecidos, se necesita experiencia y conocimientos para interpretar los resultados e identificar los problemas que causan el incumplimiento.</p>		
<p>La validación puede programarse en forma de sesiones de medición (o de ejecución) entre series de producción de cargas ya validadas. Sin embargo, la interrupción de las sesiones de validación por motivos de programación no excluye la necesidad de demostrar la reproducibilidad del proceso a lo largo de múltiples ejecuciones de validación consecutivas. Por lo tanto, debe iniciarse una nueva serie de ejecuciones de validación tras la investigación y corrección de cualquier ejecución de validación</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>fallida. Sin embargo, no es necesario iniciar una nueva serie cuando un ciclo de validación haya sido descalificado debido a un fallo imprevisto de algo periférico al sistema que se está validando. Los fallos periféricos incluyen, por ejemplo:</p>		
<p>los fallos de alimentación, la pérdida de servicios y el fallo del equipo de control externo. Un fallo periférico se documentaría como una descalificación y no como una prueba de validación fallida si el factor responsable del fallo no está realmente relacionado con el control o el rendimiento del proceso o el equipo que se está validando. Normalmente, una prueba descalificada simplemente se reprogramaría.</p>		
<p>Las pruebas CI, CO y CE forman parte del proceso de control del diseño y deben realizarse utilizando protocolos aprobados.</p>		
<p>La fiabilidad de los resultados de la validación depende de la precisión y la reproducibilidad del proceso suministrado y medido. La calibración, junto con la validación, debe garantizar la exactitud, la precisión y la sensibilidad del equipo de medición que se utiliza en la validación, así como del equipo que suministra, detecta, registra o controla de otro modo los parámetros especificados del proceso. Las especificaciones asociadas a la calibración para la validación deben incluir los valores de detección y los límites de tolerancia para la exactitud y la precisión. El programa de validación debe incluir disposiciones para abordar las condiciones de descalibración que puedan encontrarse. Los estándares de calibración deben ser trazables a una norma nacional o internacional.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<b>A.7.2 Calificación de la instalación</b>		
El plan de CI debe incluir procedimientos que garanticen que el sistema de esterilización y sus servicios conectados cumplen con las especificaciones, y que el esterilizador es seguro y apto para su uso.		
Una vez completado el CI, se deberán preparar los planos "as built", ya que la instalación real puede no ser la misma que la prevista en los planos de diseño o instalación.		
<b>A.7.3 Calificación operativa</b>		
<b>A.7.3.1</b> El plan de calificación operativa debe incluir		
un estudio que demuestre que el sistema de esterilización realizará el proceso requerido sin producto. Los carros bandejas o estantes utilizados para sostener el producto deben estar en el esterilizador. CO demuestra que el equipo de esterilización y cualquier elemento auxiliar han sido suministrados e instalados de acuerdo con su especificación.		
<b>A.7.3.2</b> Los sensores de temperatura deben estar distribuidos por todo el volumen ocupado por la carga. Las ubicaciones deberían incluir		
-zonas calientes previstas (por ejemplo, cerca de las entradas del medio de calefacción);		
-zonas frías previstas (por ejemplo, cerca de las puertas o de los lugares más alejados de las entradas del medio de calefacción);		
-zonas próximas a los sensores fijos de temperatura del esterilizador;		
-la parte superior, el centro geométrico y el fondo del volumen de carga, distribuidos uniformemente.		



*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>En el caso de los esterilizadores de lotes pequeños, se debe utilizar un mínimo de tres sensores de temperatura, o un sensor de temperatura por cada 0.028 m<sup>3</sup> (1 pie<sup>3</sup>), hasta 0.28 m<sup>3</sup> (10 pies<sup>3</sup>) de volumen del esterilizador. Para volúmenes de esterilización de 0.28 m<sup>3</sup> o más, se debe utilizar un mínimo de diez sensores de temperatura. El número de sensores debe basarse en el rango de temperatura encontrado y la especificación requerida. Cuanto menor sea el rango de temperatura en el esterilizador, menos sensores de temperatura se necesitarán. La temperatura debe controlarse a lo largo de todo el ciclo utilizando el mayor tiempo de exposición previsto.</p>		
<p>En el caso de los sistemas de esterilización continua (en túnel), debe controlarse la temperatura en toda la cinta transportadora. Los sensores deben fijarse a la cinta para incluir los bordes de la zona del producto y el centro. Si el sistema de esterilización está configurado con diferentes zonas de temperatura, cada zona debe ser monitoreada. El lugar de monitorización debe estar por encima de la altura máxima del producto. Si los sensores de temperatura se giran (es decir, las zonas no se supervisan simultáneamente), se necesita una posición de referencia para comparar las temperaturas de las distintas zonas. Si el esterilizador no está dividido en zonas, las temperaturas deben controlarse en el área de calentamiento (entrada), el área de exposición y el área de enfriamiento (salida). Las ubicaciones deben incluir el área por encima de la altura máxima del producto y a través del ancho ocupado por el</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>producto. También deben incluirse las ubicaciones junto a las sondas de control. Deberá controlarse un mínimo de diez localizaciones de temperatura. En los esterilizadores de mayor tamaño, se debe controlar un mínimo de cinco puntos de temperatura por cada 2.8 m<sup>3</sup> de volumen de producto. La temperatura debe medirse en condiciones de equilibrio de funcionamiento durante el máximo tiempo de exposición. Podría ser necesario llevar un sistema de esterilización continua a la temperatura de funcionamiento antes de realizar el mapeo térmico.</p>		
<p>Si se requiere la presurización del esterilizador o del túnel, las mediciones deben realizarse en las áreas donde se espera que el medio de calentamiento gaseoso se escape. En las unidades de túnel, estas zonas suelen ser los lugares de salida y entrada.</p>		
<p>Los parámetros adicionales del proceso que deben medirse durante la validación incluyen:</p>		
<p>-caudales del medio de calentamiento y uniformidad;</p>		
<p>-consumo de amperaje de los calentadores eléctricos;</p>		
<p>-velocidad del transportador, si procede.</p>		
<p><b>A.7.4 Calificación del desempeño</b></p>		
<p><b>A.7.4.1 Consideraciones</b></p>		
<p><b>A.7.4.1.1</b> La calificación del desempeño demuestra que el equipo opera consistentemente de acuerdo con los criterios predeterminados y el proceso produce un producto que cumple con su especificación. La calificación del desempeño debe realizarse en el equipo utilizado para esterilizar el producto. La CE incluye una calificación física y una calificación microbiológica.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Ejemplos de cambios significativos que deben ser calificados incluyen:		
-envase;		
-diseño del producto;		
-configuración de la carga de esterilización o densidad;		
-equipo de esterilización;		
- proceso de esterilización.		
Deben determinarse los efectos de tales cambios en todas las etapas del proceso de esterilización.		
<b>A.7.4.1.2</b> La calificación del desempeño se realiza para demostrar la capacidad del proceso para alcanzar las condiciones físicas definidas, dentro de las tolerancias especificadas, a lo largo de la carga.		
<b>A.7.4.1.3</b> Deberán evaluarse diferentes cargas y modificaciones de cargas para determinar la gama aceptable de tipos y densidades de productos y envases que pueden ser esterilizados por un proceso específico.		
<b>A.7.4.1.4</b> Véase A.9.4.1.3.		
<b>A.7.4.2 Calificación del desempeño - Física</b>		
<b>A.7.4.2.1</b> Los perfiles de temperatura de la carga de esterilización deben determinarse para cada patrón de carga representativo. El número de sensores de temperatura recomendados para el esterilizador vacío durante la CO debe proporcionar un perfil adecuado de la carga. El producto debe estar a la temperatura mínima especificada o por debajo de ella (véase 9.4.1) antes de ser introducido en el esterilizador, a menos que el proceso sea controlado usando la temperatura de la carga. temperatura. Los		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>sensores de temperatura deben estar distribuidos por todo el volumen ocupado por la carga, con prestando especial atención a cualquier punto o zona sospechosa de estar caliente o fría.</p>		
<p>Se puede realizar un control simultáneo de la temperatura interna (penetración) y externa (distribución) durante la CE física. Este monitoreo podría indicar la presencia de problemas imprevistos que podrían ocurrir en los esterilizadores cargados frente a los vacíos; en este caso, debe utilizarse el doble de sensores de temperatura recomendados anteriormente.</p>		
<p>Debe confirmarse que el producto cumple con los requisitos especificados de seguridad, calidad y rendimiento tras la aplicación del proceso de esterilización en las tolerancias superiores de los parámetros del proceso.</p>		
<p><b>A.7.4.2.2</b> La reproducibilidad del ciclo de producción se demuestra realizando un mínimo de tres ciclos con los parámetros nominales del proceso, utilizando el peor caso de carga completa del esterilizador para cada ciclo. Al menos un ciclo de carga mínima debe ser ejecutado para confirmar que los parámetros en la carga mínima son consistentes con la carga máxima. Si se van a procesar cargas de productos mixtos, se deberán ejecutar suficientes ciclos para demostrar que la mezcla de productos da lugar a parámetros de proceso coherentes.</p>		
<p><b>A.7.4.3 Calificación del desempeño - microbiológico</b></p>		
<p><b>A.7.4.3.1</b> La calificación microbiológica debe incluir un mínimo de tres ciclos fraccionados que</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>demuestren una letalidad reproducible de un ciclo a otro y una letalidad uniforme en todo el esterilizador o túnel utilizando una carga completa del esterilizador con el peor producto. Los ciclos deben proporcionar una letalidad menor que el proceso de producción, lo que puede lograrse reduciendo el tiempo de exposición, la temperatura o ambos.</p>		
<p>El tipo de IB o DDP viene determinado por el tipo de validación microbiológica que se haya seleccionado (véase 8.3 y 8.4). Si se va a utilizar un monitor microbiológico externo o diferente en la producción rutinaria, debe ser incluirse en la calificación microbiológica.</p>		
<p><b>A.7.4.3.2</b> Los indicadores biológicos u otros DDP deben colocarse en la carga sobre la base de los datos adquiridos durante la calificación del desempeño físico (A.9.4.1).</p>		
<p>El número de ubicaciones de IB o DDP debe basarse en el rango de temperatura encontrado y en la especificación requerida. Cuanto menor sea el rango de temperatura en el esterilizador, menos ubicaciones IB o DDP se necesitarán. Para esterilizadores de lotes pequeños (aquellos que tienen un volumen de esterilización menor o igual a 0.28 m<sup>3</sup>), se debe utilizar un mínimo de diez ubicaciones de IB o DDP. Para los esterilizadores de lotes más grandes (los que tienen un volumen de esterilización superior a 0.28 m<sup>3</sup>), se debe utilizar un mínimo de veinte ubicaciones IB o DDP. Cada uno de los sensores de temperatura debe colocarse junto a una ubicación IB o DDP.</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>En el caso de los sistemas de esterilización continua (túnel), debe determinarse la muerte microbiológica a través de la cinta transportadora. Los indicadores biológicos u otros DDP deben colocarse en el producto en la cinta para incluir los bordes del área del producto y el centro. Además, los indicadores biológicos u otros DDP deben incluirse al principio, a la mitad y al final de cada corrida de proceso. Los indicadores biológicos u otros DDP deben colocarse en el peor caso del producto, que suele ser el más grande. Deberá pasarse un mínimo de diez indicadores biológicos u otros DDP por el túnel durante cada una de las tres pasadas con el túnel en condiciones de equilibrio. Los recorridos deben realizarse en tres días diferentes, con el túnel apagado entre cada recorrido. Puede ser necesario llevar un sistema de esterilización continua a la temperatura de funcionamiento antes de realizar la calificación microbiológica. El control microbiológico debe realizarse con un tiempo de exposición fraccionado, que se establece ajustando la velocidad del transportador. Cada uno de los sensores de temperatura debe colocarse junto a una ubicación IB o DDP. Debido a que no es práctico monitorear continuamente la temperatura de la carga a lo largo de toda la corrida de procesamiento para los sistemas de esterilización continua (túnel), las temperaturas de la carga deben ser monitoreadas, como mínimo, al principio, a la mitad y al final de cada corrida de procesamiento.</p>		
<p><b>A.7.4.4 Calificación del desempeño - Despirogenización</b></p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>Para la validación de los procesos de despirogenización, se utiliza un desafío de endotoxinas estándar en lugar de IB u otros DDP. El número y la ubicación de la prueba de endotoxinas deben seguir la orientación dada en A.9.4.3.3 para las IB o DDP. Una reducción de 3 logs de una prueba de endotoxinas estándar es típica; sin embargo, se puede validar un nivel de reducción más bajo, siempre que exista un programa para garantizar que los niveles de pirógenos se controlen hasta los límites validados.</p>		
<p><b>A.7.5 Sistemas de esterilización adicionales</b></p> <p>La equivalencia de un proceso de esterilización específico puede establecerse comparando los datos obtenidos cuando el proceso de esterilización se ejecuta en el equipo del proceso de esterilización candidato con los datos obtenidos cuando el mismo proceso de esterilización se ejecuta en el equipo existente. Esta comparación debe incluir una evaluación de la capacidad del equipo para proporcionar las especificaciones deseadas de forma reproducible a una carga de producto del peor caso. Las especificaciones deben ser las que se validaron previamente en la calificación del desempeño del proceso de esterilización en el equipo existente. El equipo del proceso de esterilización candidato también debe compararse con el equipo existente para determinar la importancia de las diferencias. El CI y CO de todos los equipos candidatos deben ser revisados para asegurar que el equipo es adecuado para el proceso de esterilización.</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>La evaluación de la equivalencia es un proceso de tres fases que consiste en la evaluación del diseño y la ingeniería (Fase 1), el análisis y la evaluación del proceso (Fase 2) y la evaluación microbiológica (Fase 3).</p>		
<p>Fase 1: la evaluación de diseño e ingeniería consiste en una comparación del equipo utilizado en el sistema de proceso de esterilización candidato con el sistema de proceso de esterilización validado existente. Algunos de los factores a considerar son:</p>		
<p>-volumen de los esterilizadores;</p>		
<p>-volumen utilizado en los esterilizadores;</p>		
<p>-julios disponibles por metro cúbico de la fuente de calor para los esterilizadores;</p>		
<p>-capacidad del sistema de circulación de los esterilizadores;</p>		
<p>-tiempo de equilibrio en los esterilizadores;</p>		
<p>-uniformidad de la temperatura en los esterilizadores;</p>		
<p>-tiempo de ciclo global en los esterilizadores;</p>		
<p>-velocidad de la cinta transportadora, si procede.</p>		
<p>El resultado de esta evaluación sirve de base para determinar el alcance de las pruebas de cualificación adicionales necesarias en la segunda y tercera fases. Si la evaluación muestra que los equipos no son similares, todavía es posible establecer la equivalencia del proceso sobre la base de los resultados de la segunda y tercera fases. Normalmente, cuanto mayor sea la similitud entre el equipo candidato y el equipo existente, menos pruebas serán necesarias en esas fases.</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>Fase 2: la segunda fase para establecer la equivalencia es un análisis de todos los datos del proceso asociados a un proceso validado en el equipo candidato. Estos datos deben ser comparados con los límites de especificación para ese proceso específico de esterilización. Los límites de especificación son los establecidos en la validación inicial del proceso de esterilización en el equipo existente. Las especificaciones, los criterios de aceptación y la configuración de la carga deben ser los mismos que se definieron para los estudios de validación inicial del proceso. Para ayudar en esta evaluación se pueden utilizar métodos estadísticos que evalúen tanto las tendencias centrales de los datos de las pruebas como su grado de variabilidad.</p>		
<p>Debe realizarse una evaluación que compare los perfiles de carga dentro de cada esterilizador candidato. Esta evaluación debe realizarse utilizando los parámetros existentes del proceso. Los parámetros críticos del proceso deben definirse antes de realizar la evaluación. Estos parámetros deben incluir la distribución y el control de la temperatura del producto en la carga a lo largo del ciclo, así como los tiempos de calentamiento y enfriamiento del producto.</p>		
<p>La comparación de los procesos de las corridas del esterilizador debe indicar que los procesos son equivalentes en su capacidad de cumplir con los límites de especificación del proceso existente y cualquier criterio de aceptación adicional. Si el análisis de los datos cumple con los criterios de aceptación, se puede realizar una CE microbiológica</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>reducida con el producto (véase el <i>cuadro A.2</i>) para validar los esterilizadores candidatos. Los datos generados deben ser analizados y compilados en un formato que permita su uso en futuras determinaciones de equivalencia del proceso.</p>		
<p>Si no se cumplen los criterios de aceptación en el análisis y la evaluación del proceso, no es posible demostrar la equivalencia del proceso, aunque los resultados de las otras fases sean equivalentes.</p>		
<p>Fase 3: la tercera fase del análisis de la equivalencia del proceso es la realización de una evaluación microbiológica. Esta evaluación consiste en la consideración de cualquier factor que pueda afectar a la letalidad del proceso de esterilización.</p>		
<p>Los factores que deben ser evaluados incluyen cualquier cambio en el lugar de esterilización o en el lugar de fabricación que pueda afectar el nivel de biocarga del producto tal como se presenta para la esterilización. Un aumento de la distancia entre la instalación de fabricación y el lugar de esterilización podría dar lugar a niveles de biocarga más elevados, especialmente si el producto favorece el crecimiento microbiológico. Las diferencias en los entornos de fabricación podrían dar lugar a la producción de un producto con niveles de biocarga más altos que los validados anteriormente, incluso si el producto no admite el crecimiento microbiológico.</p>		
<p>Evaluación de los resultados: los resultados de la evaluación microbiológica, junto con los resultados de la Fase 1 y la Fase 2, se utilizan para determinar si debe realizarse una CE microbiológica (véase el <i>cuadro A.2</i>). Si las conclusiones de la evaluación de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

diseño e ingeniería (Fase 1), el análisis y la evaluación del proceso (Fase 2) y la evaluación microbiológica (Fase 3) son equivalentes, no es necesario realizar una CE microbiológica

**Tabla A.2 Evaluación de los resultados**

Fase 1 Evaluación de diseño e Ingeniería	Fase 2 Análisis y evaluación del proceso	Fase 3 Evaluación microbiológica	Número mínimo de corridas microbiológicas de CE
Equivalente	Equivalente	Equivalente	Ninguno
No es equivalente	Equivalente	Equivalente	1
Equivalente	Equivalente	No es equivalente	1
No es equivalente	Equivalente	No es equivalente	1
Equivalente o no equivalente	No es equivalente	Equivalente o no equivalente	3

Si la Fase 2 y la Fase 1 o la Fase 3 concluyen que los procesos son equivalentes, o si sólo la Fase 2 concluye que los procesos son equivalentes, entonces se debe realizar al menos una corrida de CE microbiológica (véase el cuadro A.2). Esta calificación del desempeño microbiológico debe ser suficiente para demostrar que se alcanza el NGE deseado del proceso, incluso si el equipo o la evaluación microbiológica no son equivalentes.

Si la conclusión de la Fase 2 fue que los procesos no son equivalentes, entonces el proceso deberá ser declarado "no equivalente" y deberá ser validado completamente de acuerdo con los requisitos de esta monografía antes de que se utilice el equipo candidato. Los resultados de la Fase 1 o de la Fase 3 no modifican esta declaración de "no equivalente".

Si se requiere la realización de una o más corridas microbiológicas de CE, entonces el tipo de ciclo, los



*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>límites de especificación y los requisitos de letalidad establecidos en la validación del proceso existente deben ser utilizados para evaluar el desempeño del equipo candidato. Los límites de especificación, los requisitos de letalidad y los criterios de aceptación deben definirse antes de la realización de la CE microbiológica.</p>		
<p>Mantenimiento de la equivalencia: el programa de equivalencia del proceso establecido debe definir los requisitos que debe cumplir el equipo para producir características de rendimiento repetibles anualmente. El análisis debe definir el rango aceptable de los parámetros de funcionamiento y el nivel de variabilidad para mantener la equivalencia de un año a otro. Todas las decisiones relacionadas con el resultado del análisis para determinar si el equipo candidato puede ser declarado equivalente al equipo de proceso de esterilización existente deben ser documentadas. Como mínimo, el paquete de documentación debe incluir:</p>		
<p>-la especificación completa del equipo candidato, que debe describir completamente el equipo, las especificaciones de funcionamiento y las tolerancias, y hacer referencia o proporcionar una lista de los procedimientos de funcionamiento aplicables, los procedimientos de calibración y los programas de mantenimiento;</p>		
<p>-pruebas o evaluación de la capacidad del equipo para realizar el proceso previsto, incluyendo una referencia a la CO actual;</p>		
<p>-los resultados de la comparación entre el equipo de proceso candidato y el equipo de proceso existente y</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

validado, comparación que debe demostrar claramente que se evaluaron todos los sistemas principales y los parámetros críticos, e incluir los análisis estadísticos, si se utilizan;		
-pruebas o evaluación de las condiciones del producto durante el procesamiento en el equipo candidato para demostrar la equivalencia con el proceso existente;		
-los resultados de la evaluación de los factores adicionales que podrían afectar a la letalidad del proceso de esterilización;		
-la conclusión documentada de que el equipo candidato es equivalente al equipo al que se hace referencia específica en el estudio de validación actual para lograr el NGE especificado, cuya declaración debe incluir o hacer referencia a los resultados de cualquier prueba adicional realizada para complementar el estudio de validación existente y cualquier otra prueba realizada para la confirmación/calificación de la liberación rutinaria del producto del ciclo existente y validado;		
-aprobación por parte del especialista en esterilización y otras personas según lo requieran las prácticas normales de control de cambios dentro de la organización;		
-el listado de los procedimientos operativos aplicables del esterilizador y las especificaciones emitidas o modificadas para autorizar el uso del equipo candidato para el procesamiento rutinario del producto.		
<b>A.7.6 Revisión y aprobación de la validación</b>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p><b>A.7.6.1</b> El informe de validación debe ser aprobado por las mismas funciones que aprobaron el protocolo original.</p>		
<p><b>A.7.6.2</b> Una vez completado el programa de validación, los resultados de las pruebas deben recopilarse en un informe de validación. El informe de validación deberá incluir o hacer referencia a lo siguiente:</p>		
<p>- los detalles de los productos esterilizados (incluyendo el empaque y los patrones de carga en el esterilizador);</p>		
<p>-la especificación del esterilizador;</p>		
<p>-los datos CI/CO;</p>		
<p>-los registros, físicos y biológicos, de todas las corridas de CE</p>		
<p>-una indicación de que todos los medidores, registradores, etc. estaban dentro de la calibración en el momento de la CE;</p>		
<p>-previsión de una futura revisión y recalificación;</p>		
<p>-el protocolo o los protocolos de validación;</p>		
<p>-los procedimientos documentados utilizados;</p>		
<p>-los procedimientos operativos documentados, incluidos los límites de control del proceso;</p>		
<p>-procedimientos de mantenimiento y calibración;</p>		
<p>- si se ha producido un fallo biológico o del equipo, este suceso y las acciones correctivas adoptadas.</p>		
<p><b>A.8 Seguimiento y control de rutina</b></p>		
<p><b>A.8.1 Control de rutina</b></p>		
<p><b>A.8.1.1</b> En la fase de desarrollo y calificación, el proceso se establece como capaz y reproducible. Durante esta evaluación, se identifican las variables</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>de control y se hace referencia a ellas en un archivo de validación del proceso. Se desarrollan procedimientos documentados a partir de los datos de validación para la ejecución y el control de rutina del proceso. De acuerdo con los procedimientos documentados, las variables de control clave (materiales, carga, parámetros de funcionamiento, etc.) se leen y supervisan durante el uso rutinario del esterilizador para verificar el control y la aceptabilidad del proceso.</p>		
<p>Las relaciones entre el controlador de temperatura, el programa de control (si es aplicable), la sonda de temperatura del esterilizador y la distribución de la temperatura de la carga se establecen para asegurar que los materiales en todos los lugares del esterilizador cumplen con el tiempo de temperatura requerido durante la exposición.</p>		
<p>El ajuste del temporizador debe reflejar el tiempo mínimo de exposición en el lugar del esterilizador que sea el último en alcanzar el punto establecido. Cuando se requiera un cronometraje manual, los intervalos de documentación de la temperatura deberán determinarse adecuadamente en función de la duración del periodo de exposición.</p>		
<p>El tiempo necesario para alcanzar el punto de ajuste (tiempo de calentamiento) se revisa y documenta para cada ciclo a fin de verificar el control del proceso y garantizar que se ha mantenido la integridad del producto.</p>		
<p>Los ajustes del flujo de aire para los esterilizadores así equipados se documentan y deben reflejar la especificación. La lectura de la presión de los</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>esterilizadores así equipados también debe ser revisada y documentada para cada ciclo de esterilización.</p>		
<p>Para los sistemas continuos, la velocidad del transportador se verifica y documenta para cada corrida de esterilización.</p>		
<p><b>A.8.1.2</b> La configuración de la carga se inspecciona para verificar que refleja la configuración establecida durante la calificación. Se puede establecer una nueva calificación del tamaño de la carga comparando la distribución de la temperatura durante los estudios de validación de la carga mínima y máxima. Si se determina que las cargas mínimas y máximas son equivalentes, las cargas de tamaños intermedios pueden considerarse cualificadas.</p>		
<p><b>A.8.1.3</b> Los sistemas de control automatizados producen un registro de los eventos del proceso de esterilización. Este registro se compara con los parámetros operativos incluidos en los procedimientos documentados y firmados por el individuo verificando la aceptabilidad del proceso. Los registros manuales del sistema incluyen un formato de registro predeterminado para documentar la carga y la configuración del esterilizador, la identificación del ciclo, la fecha de ejecución y los eventos del ciclo, como la hora, la temperatura, el flujo de aire y (si corresponde) las lecturas de presión. Esta información se recopila durante el ciclo o se deriva de dispositivos de monitoreo remoto</p>		
<p><b>A.8.2 Ubicaciones de monitoreo de procesos</b></p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>Los indicadores biológicos se colocan en la carga del producto en los lugares que se determina que son los más difíciles de esterilizar. Alternativamente, se pueden usar los DDP apropiados. Las ubicaciones en el esterilizador que muestran el menor tiempo a temperatura deben ser desafiados por el IB o el DDP.</p>		
<p>Si se ha establecido la liberación paramétrica, no se requiere el control microbiológico con IB o DDP ni las pruebas microbiológicas del producto después de la esterilización.</p>		
<p><b>A.9 Liberación del producto de la esterilización/despirogenización</b></p>		
<p><b>A.9.1</b> Si los parámetros del proceso están fuera de sus tolerancias especificadas, el producto no debe liberarse. El producto debe evaluarse de acuerdo con los procedimientos de productos no conformes. La decisión sobre la disposición del producto debe documentarse.</p>		
<p>La idoneidad del producto y el empaque para la reesterilización y el efecto de exposiciones repetidas al proceso de esterilización por calor seco en la funcionalidad del producto deben incluirse en los ejercicios de validación. Si el producto se vuelve a esterilizar porque la exposición inicial al proceso de esterilización por calor seco estuvo fuera de las especificaciones, los registros del proceso de esterilización inicial se deben incluir o hacer referencia en el archivo de esterilización o en el registro del lote.</p>		
<p><b>A.9.2</b> Si se ha demostrado que un ciclo de esterilización por calor seco que opera dentro de las</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>tolerancias especificadas es efectivo y reproducible, entonces la confirmación de que los parámetros del proceso estuvieron dentro de los límites especificados se toma como evidencia de la confiabilidad del ciclo. La liberación paramétrica es la declaración de adecuación de la esterilización del producto sobre la base de la medición directa y la evaluación de los parámetros físicos en el esterilizador. No se requieren otras muestras o pruebas de indicadores para la liberación paramétrica</p>		
<p>Si se utilizan IB u otros DDP para monitorear el ciclo de esterilización para la liberación del producto, los registros de los parámetros del proceso de esterilización física y los resultados de las pruebas de indicadores se revisan para demostrar la entrega efectiva del proceso de esterilización por calor seco. La ISO 11138-7 contiene orientación sobre la selección, el uso y la interpretación de los resultados de los IB.</p>		
<p><b>A.9.3</b> El incumplimiento de la especificación física o la falta de cumplimiento de los requisitos especificados por el IB u otro DDP debe llevar a que la carga de esterilización se ponga en cuarentena, se investigue la causa de la falla y se documente la investigación.</p>		
<p><b>A.10 Mantenimiento de la eficacia del proceso</b></p>		
<p><b>A.10.1 Consideraciones</b></p>		
<p>El propósito de esta actividad es identificar e implementar las comprobaciones y pruebas periódicas necesarias para garantizar que el proceso de esterilización especificado se aplica de forma reproducible al producto durante el proceso de rutina</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>Para asegurar que el proceso de esterilización sigue proporcionando el NGE requerido, es necesario evaluar cualquier cambio en el producto y en el empaque del producto, en los procesos y en el equipo. Se recomienda el uso de un sistema integral de control de cambios en el producto y en el proceso. Cualquier cambio que plantee dudas sobre la letalidad que se entregará a una carga de esterilización debe iniciar una revisión</p>		
<p>En el caso de los centros hospitalarios que reprocesan dispositivos médicos reutilizables, la eficacia del proceso de limpieza debe revisarse periódicamente para confirmar que el proceso sigue siendo eficaz y proporciona una reducción adecuada de la biocarga antes de la reesterilización del dispositivo médico. Los dispositivos médicos descontaminados deben ser examinados visualmente para comprobar su limpieza antes de su reesterilización. Los dispositivos médicos que no estén limpios no deben ser reesterilizados.</p>		
<p><b>A.10.2 Recalibración</b></p>		
<p>Los programas documentados para la calibración de los equipos de control y monitoreo son necesarios para asegurar que el proceso de esterilización continúe entregando el producto con las características del NGE y desempeño requeridas.</p>		
<p>Se debe redactar un procedimiento que cubra la calibración y las frecuencias de calibración. Todos los instrumentos o medidores que no formen parte del sistema de calibración deberán estar claramente marcados para indicar que no es necesaria la calibración.</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>La frecuencia de la calibración debe basarse en las recomendaciones del fabricante, la experiencia operativa de los instrumentos, el uso de instrumentación redundante o secundaria para la liberación del producto y la evaluación de riesgos.</p>		
<p>La instrumentación y los medidores que se encuentren fuera de calibración deberán ser identificados y documentados en un informe que será revisado por el personal de ingeniería y de aseguramiento de la calidad adecuado para evaluar el efecto del error en la esterilidad del producto procesado durante el período de tiempo transcurrido desde la calibración anterior.</p>		
<p>Deberán realizarse auditorías periódicas del programa de calibración para evaluar la idoneidad de los datos comunicados, la frecuencia de calibración, la formación de los técnicos y la conformidad del sistema con el programa de aseguramiento la calidad.</p>		
<p><b>A.10.3 Mantenimiento de los equipos</b></p>		
<p><b>A.10.3.1</b> El mantenimiento preventivo es un componente crítico del sistema y debe cubrirse en un POE. Este procedimiento debe abordar el cronograma para la revisión de partes críticas del equipo, utilizando las instrucciones del fabricante del equipo y la información histórica. Se debe mantener un registro y proporcionar un registro cronológico de todas las actividades de mantenimiento preventivo y correctivo realizadas. Los componentes del equipo que normalmente requieren mantenimiento preventivo incluyen (pero no se limitan a):</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

-juntas de las puertas;		
-elementos de calefacción;		
-juntas del eje;		
-ventiladores de recirculación;		
-equipo de control;		
-filtros de aire;		
-bandas móviles (para el traslado de productos);		
-motores;		
-alarmas;		
-aislamiento.		
<b>A.10.3.2</b> Los equipos de esterilización que no reciben un mantenimiento adecuado pueden generar un registro inexacto de los parámetros del proceso durante el ciclo de esterilización. Si estos datos se utilizan para la liberación de productos podría resultar en la liberación de cargas que no han sido adecuadamente esterilizadas.		
<b>A.10.3.3</b> La revisión de los registros de mantenimiento debe centrarse en identificar:		
-tendencias en el fallo de los componentes;		
-si se requieren cambios en el programa de mantenimiento;		
-si se han producido cambios en algún procedimiento de mantenimiento;		
-si se requiere formación adicional por parte del personal de mantenimiento;		
-la eficacia de las medidas adoptadas.		
<b>A.10.4 Recalificación</b>		
La recalificación se realiza para confirmar que los cambios inadvertidos en el proceso no han		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>comprometido la eficacia del proceso de esterilización.</p>		
<p>Los datos de validación, cualquier dato de revalidación posterior y los datos de procesamiento de rutina deben ser revisados al menos anualmente para asegurar que no se han producido cambios inadvertidos en el proceso y para demostrar que el estudio de validación original sigue siendo válido. Los procedimientos de revisión y los resultados de la misma deberán documentarse.</p>		
<p>La recalificación es necesaria si se realizan cambios significativos en el sistema de esterilización (hardware o software), en el proceso, en el producto o en el empaque que puedan afectar a la eficacia de la esterilización. Los siguientes son ejemplos (no necesariamente inclusivos) de cambios que podrían hacer necesaria la recalificación del desempeño, a menos que se disponga de datos para establecer la equivalencia:</p>		
<p>-tolerancias del producto: un cambio significativo en el material del producto o en las tolerancias de diseño que podría afectar a la velocidad de calentamiento del producto;</p>		
<p>-diseño del producto: un cambio significativo en el diseño del producto, incluidos los materiales, la composición o el grosor del producto, que podría afectar a la eficacia del proceso de esterilización;</p>		
<p>- empaque: cambios que podrían afectar a la eficacia de la barrera microbológica, cambios sustanciales en el diseño del empaque o cambios en los proveedores que podrían afectar significativamente a las propiedades físicas y a la transferencia de calor;</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>-equipo: cambios que podrían afectar a los parámetros de funcionamiento especificados o cambiar sustancialmente la tasa de transferencia de calor al producto;</p>		
<p>-proceso: alteraciones en el proceso que podrían cambiar sustancialmente la forma en que se logran y controlan los parámetros del proceso (por ejemplo, cambios en el software de control del proceso);</p>		
<p>-carga o densidad del producto: cambios en las configuraciones de carga previamente validadas que podrían afectar a la transferencia de calor a la carga;</p>		
<p>-biocarga del producto: cualquier cambio en las materias primas, el entorno o el procesamiento que pueda influir en la eficacia del ciclo de esterilización.</p>		
<p>Para determinar si es necesaria la recalificación, los cambios en el proceso deben ser revisados por un especialista en esterilización. El especialista en esterilización debe determinar el alcance de la recalificación requerida. La revisión y el alcance de la recalificación necesaria deberán documentarse.</p>		
<p><b>Anexo B</b></p>		
<p>(informativo)</p>		
<p><b>Definición del proceso basado en la inactivación de la población microbiana en su estado natural (enfoque basado en la biocarga )</b></p>		
<p><b>B.1 Consideraciones</b></p>		
<p>El enfoque basado en la biocarga es aplicable en los casos en los que es necesario minimizar los efectos del proceso de esterilización en el producto.</p>		
<p>Este enfoque no es adecuado para la esterilización de dispositivos médicos reutilizables, ya que el desafío de la biocarga al proceso de esterilización de</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>los dispositivos médicos reutilizables es difícil de definir.</p>		
<p>El enfoque basado en la biocarga requiere un amplio conocimiento de la biocarga natural del producto. Este enfoque requiere una enumeración y caracterización continuas de la biocarga del producto. La biocarga de las muestras de producto representativas de la producción debe determinarse de acuerdo con la ISO 11737-1. Los aislados de la biocarga deben ser examinados para determinar su resistencia al calor. La resistencia puede determinarse exponiendo las muestras del producto o los aislados de la biocarga a tiempos de exposición graduados o a temperaturas de proceso. Las muestras del producto o los aislados de la biocarga se someten entonces a pruebas microbiológicas para determinar el número de supervivientes o fracciones positivas presentes tras la exposición. Una vez identificados el número y la resistencia de la biocarga natural, pueden establecerse los parámetros de proceso necesarios para alcanzar el NGE especificado para el producto.</p>		
<p>El programa de seguimiento continuo de la biocarga del producto debe estar diseñado para detectar cualquier cambio</p>		
<p>en la biocarga que pueda afectar negativamente al proceso de esterilización.</p>		
<p><b>B.2 Selección del producto</b></p>		
<p>El producto seleccionado para los estudios de definición del proceso debe ser representativo de la producción de rutina</p>		
<p><b>B.3 Procedimiento</b></p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><b>B.3.1</b> Determinar la biocarga del producto de acuerdo con la ISO 11737-1.</p>		
<p><b>B.3.2</b> Para caracterizar la resistencia, exponer el producto al calor seco en incrementos de tiempo y/o temperatura predeterminados del proceso de esterilización previsto, utilizando equipos y procedimientos para la exposición fraccionada de muestras de producto o aislados de biocarga. (Véase el anexo C de la ISO 18472 y el anexo A de la ISO 11138-4).</p>		
<p><b>Nota:</b> Aunque las referencias anteriores se indican para los indicadores biológicos y/o químicos, las orientaciones proporcionadas serían apropiadas para las muestras de biocarga y de producto de origen natural.</p>		
<p><b>B.3.3</b> Debe establecerse la exactitud y la precisión requeridas de los incrementos, y la entrega de calor seco debe controlarse y supervisarse para cumplir con los límites definidos. Véase 4.7 de la ISO 18472.</p>		
<p><b>B.3.4</b> Después de las exposiciones graduadas en el tiempo al calor seco, determinar la letalidad del proceso de esterilización mediante al menos dos de los siguientes métodos a) o b) y c). (Véase la monografía de <i>Indicadores biológicos</i>).</p>		
<p>a) enumeración directa (véase la monografía de <i>Indicadores biológicos</i>)</p>		
<p>b) el método de fracción negativa (véase la monografía de <i>Indicadores biológicos</i>)</p>		
<p>c) características de la respuesta de supervivencia-letalidad.</p>		
<p>A partir de estos resultados, se puede calcular la tasa de inactivación de la biocarga del producto.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><b>B.3.5</b> A partir del conocimiento de la biocarga del producto (establecida de acuerdo con el apartado 7.4.2), su resistencia al proceso de esterilización y su tasa de inactivación, determinar el grado de tratamiento necesario para alcanzar el NGE especificado para el producto.</p>		
<p><b>B.3.6</b> El nivel de tratamiento identificado debe realizarse por triplicado para demostrar su reproducibilidad.</p>		
<p><b>B.4 Mantenimiento de la eficacia del proceso</b></p>		
<p><b>B.4.1</b> Este enfoque requiere un seguimiento y control continuos de la biocarga del producto.</p>		
<p><b>B.4.2</b> Confirmar la idoneidad continua del proceso de esterilización a intervalos definidos utilizando un producto representativo de la producción de rutina</p>		
<p><b>Anexo C</b></p>		
<p>(informativo)</p>		
<p><b>Definición del proceso basada en la inactivación de los microorganismos de referencia y el conocimiento de la biocarga (enfoque combinado de biocarga/indicador biológico)</b></p>		
<p><b>C.1 Consideraciones</b></p>		
<p>El enfoque combinado de biocarga/indicador biológico combina el conocimiento de la resistencia de un indicador biológico a un proceso de esterilización determinado, con el conocimiento de la población de biocarga del producto y su resistencia, para establecer los parámetros del proceso de esterilización. Este enfoque es aplicable cuando la biocarga del producto es conocida y controlada.</p>		
<p>El enfoque combinado de biocarga/indicador biológico requiere que la biocarga del producto se</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>controle a intervalos frecuentes, que los niveles de biocarga sean relativamente constantes a lo largo del tiempo y que se demuestre que la resistencia de esta biocarga es igual o menos resistente que la del indicador biológico.</p>		
<p>La resistencia del indicador biológico se demuestra exponiendo el indicador biológico a tiempos de exposición graduados a la temperatura de proceso propuesta y determinando la tasa letal (tasa de inactivación) del proceso de esterilización. El conocimiento de esta tasa de inactivación, de la población y de la resistencia relativa de la biocarga permite establecer el tiempo de exposición para el proceso de esterilización de manera que se pueda predecir un NGE.</p>		
<p><b>C.2 Procedimiento</b></p>		
<p><b>C.2.1</b> Establezca la(s) ubicación(es) dentro del producto en la(s) que la esterilidad es más difícil de lograr.</p>		
<p><b>C.2.2</b> Crear un desafío al proceso de esterilización que incluya un número conocido de microorganismos con resistencia conocida al calor seco, ya sea</p>		
<p>a) colocando indicadores biológicos dentro del producto en la(s) posición(es) en la(s) que es más difícil lograr la esterilidad o colocándolos dentro de un DDP o</p>		
<p>b) inoculando el producto con microorganismos de referencia en la posición o posiciones del producto donde es más difícil lograr la esterilidad.</p>		
<p><b>Nota:</b> Un producto inoculado puede considerarse un indicador biológico. (Véase el numeral 8.4 de esta</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>monografía y la monografía de <i>Indicadores biológicos</i>).</p>		
<p>Si la ubicación del desafío no es la posición más difícil de esterilizar, debe establecerse su relación con la posición más difícil de esterilizar.</p>		
<p><b>C.2.3</b> Empaquetar la prueba de la misma manera que el producto que se produce de forma rutinaria e incluirla en la carga de esterilización en el lugar donde es más difícil lograr la esterilidad.</p>		
<p><b>C.2.4</b> Exponer la carga de esterilización al calor seco en condiciones seleccionadas para obtener una letalidad menor que la que se obtiene durante la esterilización de rutina, de modo que no se inactiven todos los microorganismos de referencia.</p>		
<p><b>C.2.5</b> Después de exposiciones graduadas en el tiempo al calor seco, determinar la letalidad del proceso de esterilización mediante uno de los siguientes métodos</p>		
<p>a) enumeración directa (véase C.3.1) o</p>		
<p>b) el método de la fracción negativa (véase C.3.2).</p>		
<p>A partir de este resultado, se puede calcular la tasa de inactivación de los microorganismos de referencia.</p>		
<p><b>C.2.6</b> A partir del conocimiento de la biocarga del producto (establecida de acuerdo con el numeral 7.4.2 de esta monografía), de la resistencia de la biocarga al proceso de esterilización y de la tasa de inactivación de los microorganismos de referencia, determinar el grado de tratamiento necesario para alcanzar el NGE especificado para el producto. La resistencia de la biocarga del producto puede demostrarse mediante la información proporcionada en la literatura publicada y/o una prueba de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>esterilidad para el producto expuesto fraccionadamente y la comparación con los organismos de referencia o el DDP.</p>		
<p><b>C.3 Determinación de la letalidad del proceso</b></p>		
<p><b>C.3.1</b> Enumeración directa</p>		
<p><b>C.3.1.1</b> Determinar la letalidad del ciclo de esterilización mediante la construcción de una curva de supervivencia utilizando el recuento directo de supervivientes.</p>		
<p><b>C.3.1.2</b> En la ISO 11138-7 y en la monografía de <i>Indicadores biológicos</i> se ofrecen más detalles sobre este método.</p>		
<p>El monografía de <i>Indicadores biológicos</i> requiere un mínimo de cinco puntos de exposición que cubran</p>		
<p>a) una exposición en la que la muestra no se somete al esterilizante (por ejemplo, exposición de tiempo cero)</p>		
<p>b) al menos una exposición en la que la población viable se reduzca al 0.01 % del inóculo original (reducción de 4 log<sub>10</sub>)</p>		
<p>c) un mínimo de tres exposiciones que cubran los intervalos entre la exposición a) y la exposición b) anteriores.</p>		
<p><b>C.3.2</b> Método fracción negativa usando el procedimiento Holcomb-Spearman-Karber (HSKP)</p>		
<p>Exponer los indicadores biológicos a exposiciones graduales de tiempo al calor seco, manteniendo constantes todos los demás parámetros. Tras la exposición, analizar las muestras de ensayo por inmersión directa utilizando un medio de cultivo adecuado. Calificar las muestras en función de la proporción de muestras que no muestran crecimiento</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>tras la incubación. En la ISO 11138-7 y en monografía de <i>Indicadores biológicos</i> se ofrecen más detalles sobre este método.</p>		
<p>En la monografía de <i>Indicadores biológicos</i> requiere un mínimo de cinco condiciones de exposición que abarquen</p>		
<p>a) al menos un conjunto de muestras en el que todas las muestras analizadas muestren crecimiento;</p>		
<p>b) al menos dos conjuntos en los que una fracción de las muestras muestre crecimiento (región cuántica)</p>		
<p>c) al menos dos conjuntos de muestras en los que no se observa crecimiento.</p>		
<p>Puede utilizarse una modificación del HSKP, el Procedimiento Holcomb-Spearman-Karber limitado (LHSKP), si se expone el mismo número de muestras en cada punto temporal y el intervalo de tiempo es constante. Para más información, véase la monografía de <i>Indicadores biológicos</i></p>		
<p><b>C.3.3</b> Método de fracción negativa mediante el procedimiento Stumbo Murphy Cochran (SMCP)</p>		
<p>La fórmula del procedimiento Stumbo Murphy Cochran (SMCP) requiere un resultado en el rango de fracción negativa que consiste en el tiempo, <math>t</math>, el número de unidades negativas para el crecimiento, <math>r</math>, el número de réplicas, <math>n</math>, en un tiempo de exposición dentro del rango de fracción negativa, y el número inicial de microorganismos por réplica, <math>N_0</math>.</p>		
<p>Para obtener datos válidos utilizando la SMCP, la monografía de <i>Indicadores biológicos</i> exige que el valor <math>D</math> se calcule como la media de al menos tres pruebas en el intervalo de fracciones negativas para confirmar la reproducibilidad.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Para más orientación, véase la ISO 11138-7.		
<b>Anexo D</b>		
(informativo)		
<b>Definición del proceso conservador basado en la inactivación de los microorganismos de referencia (método de letalidad)</b>		
<b>D.1 Consideraciones</b>		
<b>D.1.1</b> El método de letalidad se basa en la inactivación de un elevado número de microorganismos de referencia resistentes. En este enfoque, se utiliza un indicador biológico para presentar un desafío microbiano significativo a un proceso definido de esterilización por calor seco. Las condiciones del proceso establecidas para inactivar el desafío del indicador biológico son significativamente más severas que las condiciones necesarias para inactivar la biocarga natural del producto. Por lo general, el enfoque de ensañamiento proporciona un NGE superior a $10^{-6}$ . El enfoque de supervivencia no requiere un amplio conocimiento de la biocarga natural del producto, ni que la biocarga del producto se determine a intervalos frecuentes. Sin embargo, es prudente que la biocarga del producto se controle periódicamente.		
El método de letalidad puede utilizarse cuando el producto envasado es capaz de soportar las condiciones térmicas excesivas y la exposición necesaria para lograr la esterilización. También se puede utilizar cuando se desconoce el desafío microbiano real o no se puede medir de forma fiable, como es el caso del reprocesamiento de dispositivos médicos reutilizables. Se emplea ampliamente para		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>la esterilización tanto de productos vírgenes como de dispositivos médicos reutilizables.</p>		
<p>La cualificación de un proceso de esterilización para dispositivos médicos reutilizables requiere un enfoque diferente al utilizado para el producto virgen, ya que el desafío al proceso de esterilización es difícil de definir y los tratamientos de preesterilización (como la limpieza) son difíciles de validar y controlar. Un proceso de esterilización en esta situación debe ser conservador y estar diseñado para ofrecer un gran margen de seguridad, que supere el necesario para lograr el NGE especificado. Este tipo de tratamiento "excesivo" puede determinarse matemáticamente sobre la base de un microorganismo empírico (enfoque de ciclo completo) o a partir de un nivel reducido de tratamiento administrado a un microorganismo definido (enfoque de ciclo parcial).</p>		
<p><b>D.1.2</b> El método de letalidad es el más adecuado para los procesos de esterilización en los que se puede demostrar una cinética de inactivación lineal. Este método es particularmente aplicable en aplicaciones sanitarias en las que el desafío al proceso de esterilización es difícil de definir.</p>		
<p><b>D.1.3</b> La guía y la discusión sobre el método de letalidad se encuentran en la ISO 11138-7.</p>		
<p><b>D.1.4</b> La definición del proceso de letalidad debe utilizar el enfoque que se indica en a) o b) a continuación.</p>		
<p>a) Enfoque de medio ciclo: se debe realizar un total de tres experimentos consecutivos que resulten en la inactivación total del indicador biológico (con una</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>población no inferior a <math>10^6</math>) para confirmar el tiempo mínimo de exposición. El tiempo de exposición especificado debe ser al menos el doble de este tiempo mínimo.</p>		
<p><b>Nota:</b> en un proceso de esterilización por calor seco, la inactivación microbiana comienza a producirse a una temperatura inferior a la temperatura de esterilización especificada (durante la fase de calentamiento) y aumenta su ritmo a medida que la temperatura aumenta hasta alcanzar la temperatura de esterilización. La inactivación microbiana sigue produciéndose durante el tiempo de exposición a la temperatura de esterilización y también en la fase de enfriamiento. El enfoque de medio ciclo requiere que el tiempo de exposición de los ciclos de esterilización de rutina sea por lo menos el doble del utilizado durante los estudios microbiológicos de CE, con lo que se crea un buen margen de seguridad en los ciclos de esterilización de producción de rutina.</p>		
<p>b) Enfoque de cálculo de ciclos: los parámetros de procesamiento de rutina que proporcionan como mínimo una reducción logarítmica de 12 esporas (RLE) del indicador biológico deben establecerse utilizando uno de los métodos descritos en C.3. El número de ciclos depende del método utilizado.</p>		
<p><b>D.1.5</b> Debe demostrarse que la resistencia de la biocarga a del producto es igual o menor que la del indicador biológico</p>		
<p><b>D.2 Selección del producto</b></p>		
<p>El producto seleccionado para los estudios de definición del proceso debe ser representativo de la producción de rutina.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<b>D.3 Procedimiento</b>		
<b>D.3.1</b> Identificar un producto del peor caso o DDP que sea al menos tan difícil de esterilizar como el artículo más difícil previsto para el proceso.		
<b>D.3.2</b> Establezca la(s) ubicación(es) dentro del producto en la(s) cual(es) la esterilidad es más difícil de lograr.		
<b>D.3.3</b> Crear un desafío para el proceso de esterilización que incluya un número conocido de microorganismos con resistencia conocida al calor seco, ya sea		
a) colocando indicadores biológicos dentro del producto en la(s) posición(es) en la(s) que es más difícil lograr la esterilidad o colocándolos dentro de un DDP o		
b) inoculando con microorganismos de referencia la(s) posición(es) dentro del producto donde es más difícil lograr la esterilidad.		
<b>Nota:</b> Un producto inoculado puede considerarse un indicador biológico. (Véase la monografía de <i>Indicadores biológicos</i> ).		
Si la ubicación del desafío no es la posición más difícil de esterilizar, debe establecerse su relación con la posición más difícil de esterilizar.		
<b>D.3.4</b> Empaquetar la prueba de la misma manera que el producto producido rutinariamente e incluirla dentro de la carga de esterilización en el lugar donde la esterilidad es más difícil de lograr.		
<b>D.4 Enfoque de ciclo parcial</b>		
<b>D.4.1</b> Exponer la carga de esterilización al calor seco bajo condiciones diseñadas para proporcionar menos		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

letalidad que la que se proporciona durante la esterilización de rutina.		
<b>D.4.2</b> Confirmar el grado de tratamiento necesario para inactivar $10^6$ microorganismos de referencia en un indicador biológico que cumpla con la ISO 11138-4		
<b>D.4.3</b> El nivel de tratamiento identificado deberá llevarse a cabo por triplicado para demostrar la reproducibilidad.		
<b>D.4.4</b> Si se confirma la inactivación de $10^6$ microorganismos de referencia, determinar el grado de tratamiento necesario para alcanzar el NGE especificado teniendo en cuenta el número y la resistencia de los microorganismos de referencia en el indicador biológico.		
<b>D.4.5</b> La extensión del tratamiento necesario puede definirse de forma conservadora como el doble de la utilizada por el nivel de tratamiento reducido.		
<b>D.5 Enfoque de ciclo completo</b>		
<b>D.5.1</b> Exponga la carga de esterilización al calor seco en condiciones diseñadas para proporcionar una letalidad suficiente para inactivar un indicador biológico que cumpla la ISO 11138-4.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p><b>D.5.2</b> La población nominal en el indicador biológico debe superar en al menos <math>0.5 \times \log_{10}</math> de la población, calculada a partir de <math>F_{Bio}^{12}</math> y el valor <math>D_{160}</math> certificado para el indicador biológico. Esto tiene en cuenta las variaciones en las manipulaciones microbiológicas y los cambios en el valor <math>D</math> del microorganismo de prueba, que pueden ser causados por el contacto con el producto o con un material contaminante.</p>		
<p>El <math>F_{Bio}</math> se determina mediante la ecuación (D.1)</p>		
<p><math>F_{Bio} = D_{160}(\log N_o - \log N_u)</math> (D.1)</p>		
<p>donde</p>		
<p><math>D_{160}</math> es el valor <math>D</math> del indicador biológico a una temperatura de exposición de 160 °C;</p>		
<p><math>N_o</math> es la población viable del indicador biológico antes de la exposición;</p>		
<p><math>N_u</math> es la población viable del indicador biológico después de la exposición.</p>		
<p><b>Nota:</b> La ISO 11138-4 especifica un valor <math>D_{160}</math> de 2.5 min con un valor <math>z &gt; 20</math> °C. Por lo tanto, el <math>F_{Bio}</math> de un proceso debe ser al menos <math>2.5 \times 12 = 30</math>, cuando se utiliza el método de letalidad y se requiere un NGE de <math>10^{-6}</math>.</p>		
<p><b>D.5.3</b> El <i>Bacillus atrophaeus</i> es un ejemplo de microorganismo de referencia que demuestra una alta resistencia al</p>		
<p>calor seco y que es adecuado para su uso en este enfoque.</p>		
<p><b>D.5.4</b> Las variaciones en la letalidad suministrada que pueden producirse dentro del sistema de esterilización y la probabilidad de que esto pueda dar</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

lugar a un resultado positivo de la prueba deben incluirse en el cálculo para determinar la $F_H$ objetivo.		
La $F_H$ mínima requerida para lograr una NGE particular puede calcularse utilizando la ecuación (D.2).		
$F_H = D_{160}(\log_{10} a - \log_{10} b)$ (D.2)		
donde		
$a$ es la población viable del indicador biológico		
$b$ es el NGE especificado ( $10^{-6}$ ).		
<b>D.5.5</b> Exponga la carga de esterilización al calor seco en condiciones seleccionadas para obtener el $F_H$ objetivo para confirmar que no hay supervivientes. Si los resultados de la prueba establecen que este nivel de tratamiento es aceptable, entonces realice otras dos pruebas repetidas para demostrar la reproducibilidad.		
<b>Anexo E</b>		
(informativo)		
<b>Desarrollo del proceso</b>		
<b>E.1 Desarrollo del proceso - Métodos biológicos</b>		
A continuación se presentan tres métodos utilizados para determinar la letalidad del proceso. El método de letalidad tiene el mayor margen de seguridad y es el más fácil de utilizar.		
El método de letalidad: el enfoque letalidad se basa en el uso de una IB resistente con una población conocida para demostrar una RLE específica. Los métodos de "letalidad" se han utilizado tradicionalmente para establecer ciclos industriales de esterilización por calor seco. Este enfoque se basa en la premisa de que el proceso de		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>esterilización inactivará un desafío microbiológico elevado (por ejemplo, entre <math>10^3</math> y <math>10^6</math>) que no está necesariamente relacionado con la biocarga previa a la esterilización. Este método se denomina "letalidad" porque las condiciones del ciclo establecidas para eliminar el desafío microbiológico, con un factor de seguridad adicional, deben ser mucho más severas que las requeridas para inactivar la biocarga del producto.</p>		
<p>El valor <i>D</i> de los microorganismos de desafío microbiológico y de la biocarga del producto puede variar en diferentes entornos y en diferentes lugares. Por lo tanto, el recuento inicial o la concentración de desafío se selecciona en función de la resistencia de la población de esporas en las condiciones de uso.</p>		
<p>Cuando se utiliza el método de letalidad, debe considerarse la posible degradación térmica del producto y de su envase o recipiente. El aumento de la degradación química y física, el aumento de la formación de partículas y la limitación de la vida útil del producto pueden ser el resultado de una exposición térmica excesiva.</p>		
<p>El fabricante debe obtener datos sobre la biocarga típica asociada al producto. No es necesario que estos datos sean tan extensos ni que se obtengan con tanta frecuencia como cuando se utilizan métodos de desarrollo del ciclo de la biocarga</p>		
<p>El método de indicador biológico/biocarga combinada: el enfoque de indicador biológico/biocarga combinada se basa en el uso de un indicador biológico o de una biocarga resistente con una población igual o mayor que la de la biocarga del</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>producto natural. Este método es apropiado cuando se dispone de suficientes datos de biocarga del programa de seguimiento de la biocarga para demostrar que se puede utilizar una IB o DDP con una población inferior a <math>10^{-6}</math></p>		
<p>En el método combinado de IB/biocarga, el desafío de esterilización microbiológica del producto podría requerir la inactivación de la concentración inicial del inóculo hasta un nivel logarítmico establecido. La resistencia relativa y la población del inóculo de desafío inicial del microorganismo de desafío microbiológico deben compararse con el número medio y la resistencia térmica de la biocarga típicamente asociada al producto. La comparación debe demostrar que la inactivación de un nivel predeterminado de desafío microbiológico garantiza la probabilidad deseada de supervivencia de la biocarga. Se considera que este método se basa en la biocarga, por lo que se debe enumerar la biocarga y determinar la resistencia como en el método de biocarga absoluta.</p>		
<p>El método de la biocarga absoluta: las muestras representativas del producto que son indicativas de los niveles más altos de biocarga y de los organismos más resistentes se someten a períodos de permanencia incrementales. Tras la exposición, deberá realizarse una prueba de esterilidad de acuerdo con la ISO 11737-2.</p>		
<p>El método de la biocarga absoluta implica la detección del producto en busca de microorganismos termorresistentes, por ejemplo, utilizando un aislado de biocarga (recuperado con el fin de desafiar la</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>esterilización del producto) que sea representativo de la población de biocarga más resistente. El aislado puede propagarse, inocularse en el producto o dentro de él y utilizarse en estudios de desafío de esterilización del producto para demostrar directamente la probabilidad de supervivencia deseada para la biocarga del producto. Los recuentos típicos de biocarga utilizados en el cálculo se basan en el recuento medio de biocarga más tres veces la desviación estándar.</p>		
<p>La resistencia a la biocarga puede determinarse exponiendo las muestras de producto que contienen la biocarga a incrementos de tiempo de exposición fraccionados en las condiciones de ciclo propuestas y, a continuación, realizando pruebas de esterilidad para determinar el número de supervivientes o positivos fraccionados presentes en varias duraciones de exposición (Halvorson y Ziegler[22], Pflug y Holcomb[28]).</p>		
<p>La biocarga del producto suele consistir en una mezcla de organismos que suelen tener diferentes valores D. En este caso, la reducción logarítmica de cada organismo tras el mismo tiempo de exposición será diferente. Por lo tanto, la reducción logarítmica acumulada después de cada intervalo de exposición tampoco será la misma y la curva no será lineal. Una línea recta desde el recuento original hasta cualquier punto después de la exposición subestimaría o sobreestimaría el punto final y el NGE.</p>		
<p>Como alternativa, se puede utilizar el aislamiento y la propagación, seguidos de la inoculación en el producto o en un soporte adecuado, para determinar</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>la resistencia de los organismos de la biocarga; sin embargo, la propagación puede cambiar la resistencia de la biocarga. También debe determinarse la resistencia de otros sistemas de desafío microbiológico que podrían utilizarse para la vigilancia biológica de rutina.</p>		
<p>Un ciclo basado en la biocarga requiere una evaluación frecuente de la misma para determinar los recuentos de la biocarga y las especies asociadas a los productos. La frecuencia de la detección de la biocarga depende de la calidad y la variabilidad de los datos históricos, los tipos de productos que se esterilizan, el proceso de fabricación y el tipo de proceso de esterilización. Se deben tomar muestras de productos representativos de cada instalación de fabricación durante la producción rutinaria. Debe diseñarse un programa de seguimiento de la biocarga para evaluar cualquier cambio en los componentes del producto y en la fabricación, en el entorno o en los procesos de producción que pueda afectar significativamente a la biocarga. Si se produce un cambio en el entorno de fabricación, debe considerarse la posibilidad de realizar un seguimiento adicional de la biocarga.</p>		
<p><b>E.2 Desarrollo del proceso - Métodos físicos</b></p>		
<p>Se han desarrollado técnicas matemáticas y métodos gráficos mediante los cuales se puede calcular la letalidad del proceso (a menudo expresada como <math>F_{phys}</math>) a partir de los datos de temperatura del producto. El cálculo de un valor <math>F</math> derivado de los parámetros físicos del proceso se explica en publicaciones como PDA TR3[16].</p>		

*"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"*

<p>Stumbo[29] y Pflug[27]. Las definiciones del valor <math>D</math>, el valor <math>F</math>, el valor <math>F_{bio}</math>, el valor <math>F_H</math>, el valor <math>F_{phys}</math> y el valor <math>z</math> se indican en el numeral 3 de esta monografía. Tanto la temperatura de referencia como el valor <math>z</math> son necesarios para calcular el valor <math>F</math>.</p>		
<p>Cuanto mayor sea el valor <math>D</math>, más resistente será el microorganismo a la destrucción térmica. El valor puede obtenerse trazando el logaritmo del número de supervivientes microbiológicos frente al tiempo de exposición a la esterilización; el tiempo correspondiente a una reducción de 1-log en el número puede entonces medirse directamente.</p>		
<p>El uso de <math>F_H</math> para expresar la letalidad del ciclo supone una temperatura de referencia. La temperatura de referencia estándar para el calor seco es de 160 °C, con un valor <math>z</math> de 20 °C. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, con la variedad de temperaturas utilizadas en los procesos de calor seco, se puede seleccionar cualquier temperatura de referencia. Los datos de temperatura del producto acumulados durante todo el proceso (calentamiento, exposición, enfriamiento) se convierten en la letalidad equivalente a 160 °C y se integran matemática o gráficamente para obtener un valor de letalidad física expresado como los minutos equivalentes de exposición a 160 °C. Por ejemplo, cada min a 140 °C tiene una letalidad equivalente a 0.1 min a 160 °C si <math>z = 20</math> °C. Algunos programas de software pueden calcular el valor <math>F</math> del proceso de forma continua durante el ciclo de esterilización utilizando la información de uno o más sensores de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>temperatura en el producto. Las técnicas específicas para calcular la <math>F_H</math> se describen en las referencias incluidas en esta monografía y en otras publicaciones</p>		
<p>Se deben realizar estudios preliminares para seleccionar los lugares de monitoreo de las temperaturas para calcular la <math>F_H</math>, de manera que los valores de <math>F</math> utilizados en el desarrollo del proceso representen el mayor desafío para el sistema. Estos estudios deben incluir estudios de distribución de la temperatura en el sistema de esterilización cargado para encontrar regiones de calentamiento lento en la zona de esterilización del esterilizador, determinar si son reproducibles y encontrar las regiones de temperatura más baja en la zona de esterilización durante la exposición. Estos estudios deberán demostrar que el sensor de temperatura se encuentra en la zona de baja temperatura del producto, o se deberá dar una justificación técnica documentada para la ubicación seleccionada del sensor de temperatura. Si el tamaño del envase o contenedor o el volumen de llenado es pequeño, deberán tenerse en cuenta los posibles efectos de la conducción del calor a lo largo de la sonda y en el producto, así como la necesidad de insertar la sonda a la profundidad adecuada para minimizar los errores de conducción del vástago. Para minimizar este efecto de calentamiento se puede utilizar un cable de sonda de pequeño calibre.</p>		
<p>La estimación precisa de un valor <math>F_{phys}</math> del proceso requiere que el sistema de medición de la temperatura esté correctamente calibrado. Es</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

<p>necesario aplicar factores de corrección a las lecturas individuales antes de calcular la letalidad del ciclo. La validez del valor <math>F_{phys}</math> se basa en la suposición de que las especies resistentes en la biocarga del producto tienen un valor <math>z</math> de aproximadamente 20 °C. Debe determinarse la relación entre el valor <math>F_{phys}</math> y el valor <math>F_{biO}</math> de los organismos en el entorno del producto/esterilización (valores <math>D</math> y <math>z</math>). La validación depende de la cinética de muerte de primer orden. Se ha demostrado que la muerte de los microorganismos por calor seco sigue una cinética de primer orden para una población formada por una sola especie de organismo</p>		
<p>La letalidad mediante los datos del proceso físico debe determinarse junto con los estudios microbiológicos adecuados. Mientras que la <math>F_{phys}</math> se determina mediante sondas de temperatura y los datos físicos resultantes, <math>F_{biO}</math> se determina mediante el DDP y los datos biológicos resultantes (valores <math>D</math> y valores <math>z</math>). Utilizando los datos biológicos junto con la <math>F_{phys}</math>, se puede predecir la eficacia de un ciclo de esterilización.</p>		

\*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.