

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

**COMENTARIOS**

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2019, 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. Fax: 5207 6890

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*
<p><b>MGA-DM 10993-1. PRUEBAS DE BIOCOMPATIBILIDAD. EVALUACIÓN Y PRUEBAS DENTRO DE UN PROCESO DE GESTIÓN DE RIESGOS (INFORMATIVO).</b></p>		
<p><b>1. INTRODUCCIÓN</b></p>		
<p>El objetivo principal de este MGA es la protección de los humanos contra los posibles riesgos biológicos derivados del uso de dispositivos médicos. Es una compilación de numerosas normas internacionales y de directrices relativas a la evaluación biológica de dispositivos médicos. Se pretende que sea un documento para la orientación en la evaluación biológica de dispositivos médicos dentro de un proceso de gestión de riesgos, como parte de la evaluación global y desarrollo de dispositivos médicos. Este enfoque combina la revisión y evaluación de los datos existentes de todas las fuentes con, la selección y aplicación de pruebas adicionales, (cuando es necesario) permitiendo así una evaluación completa de las respuestas biológicas a cada dispositivo médico</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>concerniente a su seguridad en uso. El término "dispositivo médico" abarca un rango amplio, en un extremo consiste en un solo material que puede existir en más de una forma física, y en el otro extremo, en un dispositivo médico que consta de numerosos componentes fabricados con más de un material.</p>		
<p>Este MGA aborda la determinación de la respuesta biológica a los dispositivos médicos, de manera general, por lo tanto, para una evaluación biológica completa, se categoriza a los dispositivos médicos de acuerdo con la naturaleza y duración de contacto con el cuerpo humano cuando están en uso, e indica en una matriz las pruebas biológicas que se consideran relevantes para cada categoría.</p>		
<p>Las pruebas biológicas empleadas se basan en métodos de prueba <i>in vitro</i>, <i>ex vivo</i> y en modelos animales, de modo que el comportamiento anticipado del uso de un dispositivo médico en humanos, se juzga con precaución, ya que no se puede concluir inequívocamente que ocurrirá la misma respuesta biológica en un humano que en las especies utilizadas de prueba. Las respuestas biológicas causadas por un dispositivo médico, que se consideran adversas en una aplicación, podrían no considerarse como tales en una situación diferente, también puede haber diferentes respuestas al mismo dispositivo médico entre individuos, incluso a materiales bien conocidos.</p>		
<p>La función principal de este MGA es servir como marco para planificar una evaluación biológica. Una función secundaria es utilizar los avances científicos en la comprensión de los mecanismos básicos para minimizar el número y exposición de los animales de prueba, dando preferencia a los modelos <i>in vitro</i> y a las pruebas de caracterización química, física, morfológica y topográfica, en situaciones donde estos métodos proporcionan información equivalente a la obtenida de modelos <i>in vivo</i>.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>No se pretende que este MGA proporcione un conjunto rígido de métodos de prueba, incluidos los criterios de aprobación/rechazo, ya que esto podría resultar en una restricción innecesaria en el desarrollo y uso de nuevos dispositivos médicos, o inseguridad en el uso general de dispositivos médicos. Cuando una aplicación en particular lo amerite, los expertos en el producto o en el área de aplicación en cuestión pueden optar por establecer pruebas y criterios específicos, descritos en un estándar vertical propio de cada producto.</p>		
<p>En este MGA, la serie de pruebas de biocompatibilidad, está diseñada para ser utilizada por profesionales calificados, por capacitación y experiencia, quienes pueden entender los requisitos y juzgar el resultado de la evaluación para cada dispositivo médico, teniendo en cuenta todos los factores relevantes, su finalidad de uso y el conocimiento actual proporcionado por la revisión de la literatura científica y la experiencia clínica previa.</p>		
<p>El Anexo A contiene una tabla para identificar las pruebas recomendadas en la evaluación de biocompatibilidad de dispositivos médicos, de acuerdo con su categoría de contacto corporal y duración de la exposición clínica. El Anexo B contiene orientación para la aplicación del proceso de gestión de riesgos a dispositivos médicos que abarca la evaluación biológica.</p>		
<p><b>2. ALCANCE</b></p>		
<p>Este MGA especifica:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- los principios generales que rigen la evaluación biológica de dispositivos médicos dentro de un proceso de gestión de riesgos;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- la categorización general de los dispositivos médicos en función de su contacto corporal y duración de la exposición clínica;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- la evaluación de los datos relevantes existentes de todas las fuentes;</li> </ul>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
- la identificación de vacíos en el conjunto de datos disponibles sobre la base de un análisis de riesgos;		
- la identificación de conjuntos de datos adicionales necesarios para analizar la seguridad biológica del dispositivo médico;		
- la evaluación de la seguridad biológica del dispositivo médico.		
Este MGA se aplica a la evaluación de materiales y dispositivos médicos que se espera que tengan contacto directo o indirecto con:		
- el cuerpo del paciente durante la finalidad de uso,		
- el cuerpo del usuario, si el dispositivo médico está destinado a protección (por ejemplo, guantes quirúrgicos, cubrebocas y otros).		
Este MGA-DM es aplicable a la evaluación biológica de todo tipo de dispositivos médicos, incluidos los dispositivos médicos activos, no activos, implantables y no implantables.		
Este MGA-DM también proporciona pautas para la evaluación de los riesgos biológicos derivados de:		
- riesgos, como cambios en el dispositivo médico a lo largo del tiempo, como parte de la evaluación general de la seguridad biológica;		
- ruptura de un dispositivo médico o componente del dispositivo médico que expone el tejido del cuerpo a materiales nuevos o novedosos.		
Otras partes de la serie de MGA-DM de pruebas de biocompatibilidad cubren aspectos específicos de evaluaciones biológicas y pruebas relacionadas. Las pruebas o estándares específicos del producto abordan las pruebas mecánicas y eléctricas, son ejemplos indicativos más no limitativos, normas ISO, normas IEC, estándares ASTM, etc.		
Este MGA-DM excluye los riesgos relacionados con bacterias, mohos, levaduras, virus, agentes de encefalopatía esponjiforme transmisible (EET) y otros agentes patógenos.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>3. REFERENCIAS NORMATIVAS</b>		
Una parte o la totalidad del contenido de la última edición de los siguientes documentos referenciados (incluyendo cualquier modificación), constituyen los requisitos de este método:		
<i>MGA-DM 10993-2</i> . Pruebas de biocompatibilidad. Requisitos de bienestar animal (Informativo).		
Norma ISO 10993-3, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 3: Pruebas de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción.		
<i>MGA-DM 10993-4</i> . Pruebas de biocompatibilidad. Selección de pruebas para interacciones con sangre (Informativo).		
<i>MGA-DM 10993-5</i> . Pruebas de biocompatibilidad. Pruebas de citotoxicidad <i>in vitro</i> (Informativo).		
Norma ISO 10993-6, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 6: Pruebas de efectos locales después de la implantación.		
Norma ISO 10993-7, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 7: Residuos de esterilización por óxido de etileno.		
Norma ISO 10993-9, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 9: Marco para la identificación y cuantificación de productos de degradación potencial.		
Norma ISO 10993-10, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 10: Pruebas de irritación y sensibilización de la piel.		
<i>MGA-DM 10993-11</i> . Pruebas de biocompatibilidad. Pruebas de toxicidad sistémica (Informativo).		
<i>MGA-DM 10993-12</i> . Pruebas de biocompatibilidad. Preparación de muestras y materiales de referencia (Informativo).		
Norma ISO 10993-13, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 13: Identificación y		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
cuantificación de productos de degradación de dispositivos médicos poliméricos.		
Norma ISO 10993-14, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 14: Identificación y cuantificación de productos de degradación de materiales cerámicos.		
MGA-DM 10993-15. Pruebas de biocompatibilidad. Identificación y cuantificación de productos de degradación de metales y aleaciones.		
Norma ISO 10993-16, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 16: Diseño de estudio toxicocinético para productos de degradación y lixiviables.		
Norma ISO 10993-17, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 17: Establecimiento de límites permisibles para sustancias lixiviables		
MGA-DM 10993-18. Pruebas de biocompatibilidad. Caracterización química de materiales (Informativo).		
Norma ISO/TR 10993-19, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 19: Caracterización fisicoquímica, morfológica y topográfica de materiales.		
Norma ISO/TS 10993-20, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 20: Principios y métodos para pruebas de inmunotoxicología de dispositivos médicos.		
Norma ISO 14971, Dispositivos médicos. Aplicación de la gestión de riesgos a dispositivos médicos (véase el <i>apéndice V</i> ).		
<b>4. TÉRMINOS Y DEFINICIONES</b>		
Para los fines de este método, se aplican los siguientes términos y definiciones:		
<b>Análisis de riesgos.</b> Método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Biocompatibilidad.</b> Capacidad de un dispositivo médico o material para funcionar con una respuesta adecuada del huésped en una aplicación específica.		
<b>Caracterización del material.</b> Proceso amplio y general de recopilación de información existente sobre las características químicas, estructura y otras propiedades de un material y, si corresponde, nuevos datos, para facilitar la evaluación de estas propiedades.		
<b>Conjunto de datos.</b> Información, como caracterización física y/o química, datos de toxicidad, etc. de una variedad de fuentes necesarias para caracterizar la respuesta biológica de un dispositivo médico.		
<b>Constituyente químico.</b> Cualquier sustancia sintética o natural que se utiliza en un proceso para fabricar materiales y/o dispositivos médicos, incluidos los materiales de base, aditivos (antioxidantes, estabilizadores UV, aditivos de color, colorantes, etc.) y auxiliares tecnológicos (disolventes, lubricantes, agentes antiespumantes, etc.)		
<b>Dispositivo médico.</b> Es todo instrumento, aparato, utensilio, máquina, incluido el <i>software</i> para su funcionamiento, producto o material implantable, agente de diagnóstico, material, sustancia o producto similar, para ser empleado, solo o en combinación, directa o indirectamente en seres humanos; con alguna(s) de las siguientes finalidades de uso:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnóstico, prevención, vigilancia o monitoreo, y/o auxiliar en el tratamiento de enfermedades;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnóstico, vigilancia o monitoreo, tratamiento, protección, absorción, drenaje, o auxiliar en la cicatrización de una lesión;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sustitución, modificación o apoyo de la anatomía o de un proceso fisiológico;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Soporte de vida;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Control de la concepción;</li> </ul>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desinfección de dispositivos médicos;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sustancias desinfectantes;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Provisión de información mediante un examen <i>in vitro</i> de muestras extraídas del cuerpo humano, con fines diagnósticos;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dispositivos que incorporan tejidos de origen animal y/o humano;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dispositivos empleados en fertilización <i>in vitro</i> y tecnologías de reproducción asistida;</li> </ul>		
<p>y cuya finalidad de uso principal no es a través de mecanismos farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, sin embargo, pueden ser asistidos por estos medios para lograr su función. Los dispositivos médicos incluyen a los insumos para la salud de las siguientes categorías: equipo médico, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos.</p>		
<p><b>Dispositivo médico de comunicación externa.</b> Dispositivo médico o componente del dispositivo médico que se encuentra parcial o totalmente fuera del cuerpo pero que tiene contacto directo o indirecto con los fluidos y tejidos internos del cuerpo.</p>		
<p><b>Dispositivo médico implantable.</b> Cualquier dispositivo médico incluyendo a aquellos que pueden o no ser absorbidos, con alguna de las siguientes finalidades de uso:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ser introducido totalmente en el cuerpo humano o;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reemplazar una superficie epitelial o la superficie del ojo;</li> </ul>		
<p>generalmente por intervención quirúrgica, el cual está destinado a permanecer en el cuerpo después del procedimiento. Cualquier dispositivo destinado a ser introducido parcialmente al cuerpo humano, generalmente a través, de una intervención quirúrgica y destinado a permanecer en el cuerpo durante más de 30</p>		



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
días, también es considerado como un dispositivo implantable.		
<b>Dispositivo médico con contacto directo.</b> Dispositivo médico o componente del dispositivo médico que entra en contacto físico con el tejido corporal.		
<b>Dispositivo médico con contacto indirecto.</b> Dispositivo médico o componente del dispositivo médico a través del cual pasa un fluido o gas, antes de que éste entre en contacto físico con el tejido corporal (en este caso, el dispositivo médico o el componente del dispositivo médico en sí no hace contacto físico con el tejido corporal).		
<b>Dispositivo médico con contacto transitorio.</b> Dispositivo médico o componente del dispositivo médico que tiene un tiempo de permanencia o contacto con el cuerpo humano, normalmente de forma continua, por un periodo menor a sesenta minutos.		
<b>Dispositivo médico sin contacto.</b> Dispositivo médico o componente del dispositivo médico no tiene contacto directo ni indirecto con los tejidos corporales.		
<b>Estimación del riesgo.</b> Proceso utilizado para asignar valores a la probabilidad de ocurrencia de un daño y a la severidad de tal daño. (Homologado con el Apéndice V)		
<b>Evaluación del riesgo.</b> Proceso de comparación del riesgo estimado frente criterios de riesgo para determinar la aceptabilidad del mismo.		
<b>Forma de configuración.</b> Geometría y disposición relativa de las partes del dispositivo médico o componentes del mismo.		
<b>Gestión de Riesgos de Calidad,</b> al proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos a la calidad de los dispositivos médicos a través de su ciclo de vida.		
<b>Información física y química.</b> Conocimientos sobre formulación, procesos de fabricación, propiedades geométricas y físicas, tipo de contacto corporal y uso		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
clínico que se utiliza para determinar si se necesita alguna prueba adicional de caracterización biológica o material.		
<b>Límite del umbral toxicológico</b> , como una ingesta tolerable (TI), exposición tolerable (TE), valor límite permisible (AL) o umbral de preocupación toxicológica (TTC) por debajo del cual no se esperan efectos adversos para las pruebas biológicas relevantes		
<b>Material</b> . Polímero sintético o natural, metal o aleación, cerámica o material compuesto, incluido el tejido convertido en no viable, utilizado como dispositivo médico, o como cualquier parte del mismo.		
<b>Nanomaterial</b> . Material con cualquier dimensión externa en la nanoescala o que tenga estructura interna o estructura superficial en la nanoescala.		
<b>Peligro toxicológico</b> . Posibilidad de que una sustancia o material químico provoque una reacción biológica adversa, teniendo en cuenta la naturaleza de la reacción y la dosis necesaria para provocarla.		
<b>Producto final</b> . Dispositivo médico o componente del dispositivo médico que ha sido sometido a todos los procesos de fabricación para ser comercializado, incluido el embalaje y, si corresponde, la esterilización.		
<b>Riesgo biológico</b> . Combinación de la probabilidad de que se produzca un daño a la salud como resultado de reacciones adversas asociadas con interacciones con dispositivos médicos o materiales, y la gravedad de ese daño.		
<b>Riesgo toxicológico</b> . Probabilidad de que ocurra un grado específico de reacción adversa en respuesta a un nivel específico de exposición		
<b>Seguridad biológica</b> . Libertad del riesgo biológico inaceptable en el contexto del uso previsto.		
<b>Tóxico</b> . Capaz de causar una respuesta biológica adversa		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>5. PRINCIPIOS GENERALES APLICABLES A LA EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS.</b></p>		
<p>5.1 La evaluación biológica de cualquier material o dispositivo médico destinado a ser utilizado en humanos debe formar parte de un plan estructurado de evaluación biológica dentro de un proceso de gestión de riesgos de acuerdo con la norma ISO 14971, Anexo I (véase el <i>apéndice V</i>), como se muestra en la <i>figura 1</i>. Este proceso de gestión de riesgos implica la identificación de riesgos biológicos, la estimación de los riesgos biológicos asociados y la determinación de su aceptabilidad (véase el <i>Anexo B</i>). La evaluación biológica debe ser planificada, realizada y documentada por profesionales con conocimientos y experiencia.</p>		
<p>El plan de gestión de riesgos debe identificar aspectos de la evaluación biológica que requieran competencias técnicas específicas, así como identificar a las personas responsables de la evaluación biológica.</p>		
<p>La evaluación incluirá una consideración documentada e informada de las ventajas/desventajas y la relevancia de:</p>		
<p>a) la configuración del dispositivo médico (por ejemplo, tamaño, geometría, propiedades de la superficie) y una lista de los materiales de construcción del dispositivo médico (cualitativo) y, cuando sea necesario, la proporción y cantidad (masa) de cada material en el dispositivo médico (cuantitativo)</p>		
<p>b) las características físicas y químicas de los diversos materiales de construcción y su composición;</p>		
<p><b>Nota:</b> cuando esta información ya esté documentada dentro de la gestión de riesgos para el dispositivo médico, puede incluirse como referencia.</p>		
<p>c) cualquier historial de uso clínico o datos de exposición humana;</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Nota:</b> el historial de aprobación reglamentaria anterior puede ser relevante.		
d) cualquier información toxicológica existente y otros datos de seguridad biológica sobre productos y componentes, productos de descomposición y metabolitos;		
e) procedimientos de prueba.		
La evaluación puede incluir tanto una revisión de datos preclínicos y clínicos existentes relevantes como pruebas reales.		
Dicha evaluación podría llevar a la conclusión de que no se necesitan pruebas si la materia prima tiene un historial de uso seguro demostrable en una función específica y forma física que sea equivalente a la del dispositivo médico en diseño.		
La materia prima no deberá someterse a una transformación que modifique las características físico-químicas iniciales durante el proceso de fabricación.		
El tipo de información que puede ser útil para demostrar la equivalencia se incluye en el Anexo B. Por lo general, las pruebas no son necesarias cuando ya hay suficiente información disponible para realizar una evaluación de riesgos del material y/o el dispositivo médico (véase el Anexo C).		
5.2 En la selección de los materiales que se utilizarán en la fabricación del dispositivo médico, la primera consideración será la idoneidad para el propósito con respecto a las características y propiedades del material, que incluyen propiedades químicas, toxicológicas, físicas, eléctricas, morfológicas y mecánicas.		
5.3 Se debe tener en cuenta lo siguiente para la evaluación biológica general del dispositivo médico:		
a) el(los) material(es) de construcción (es decir, todos los materiales con contacto directo e indirecto con el tejido);		
b) aditivos previstos, contaminantes del proceso y residuos (por ejemplo, las pruebas de residuos de		

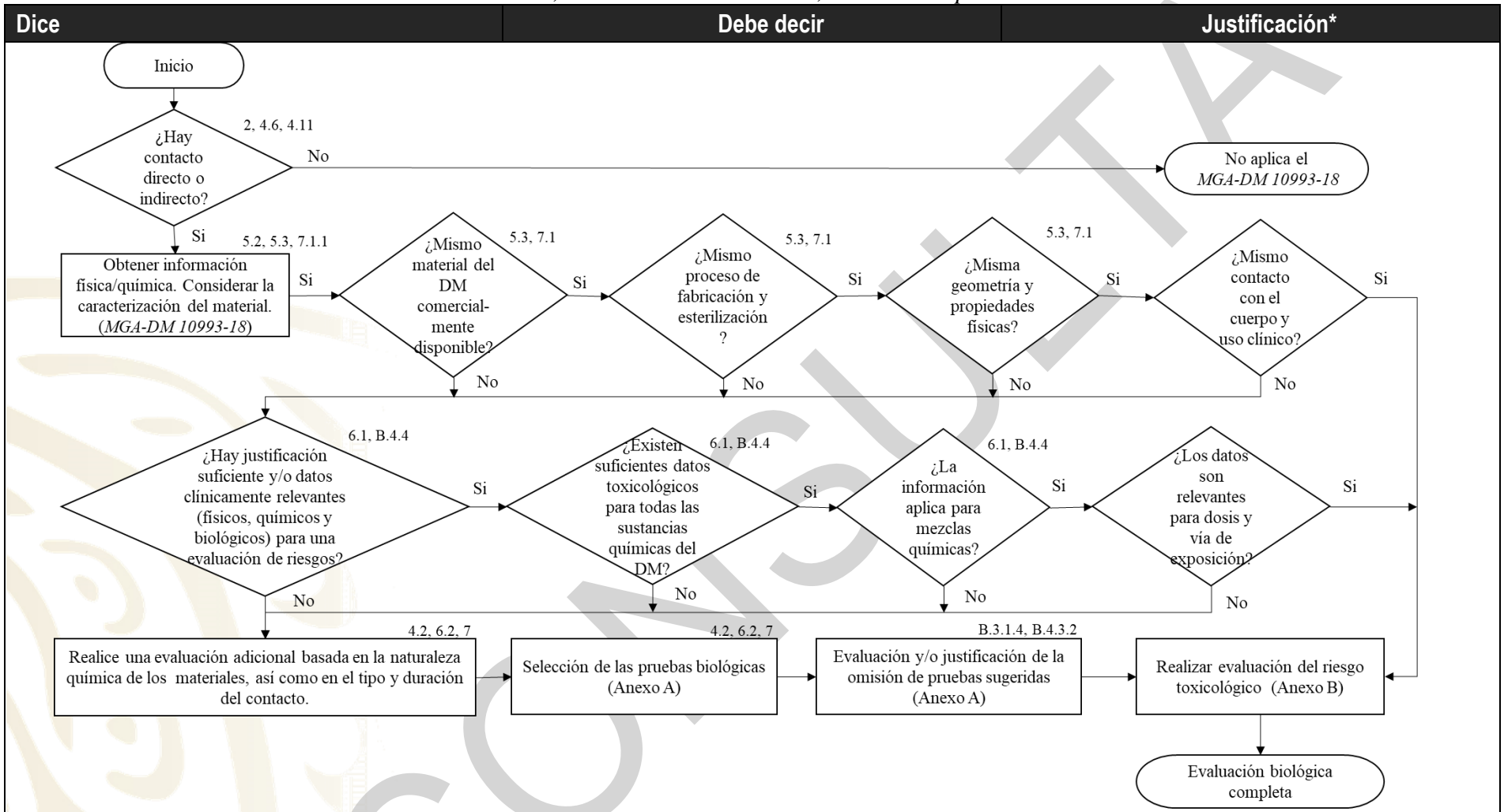
"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
esterilización con óxido de etileno se realizarán de acuerdo con la norma ISO 10993-7);		
c) los materiales de empaque o embalaje que contactan directa o indirectamente con el dispositivo médico pueden transferir productos químicos al dispositivo médico y luego indirectamente al paciente o al usuario;		
d) sustancias lixiviables (véase la norma ISO 10993-17 y el <i>MGA-DM 10993-18</i> );		
e) productos de degradación (véase la norma ISO 10993-9, para principios generales y las normas ISO 10993-13 e ISO 10993-14, así como el <i>MGA-DM 10993-15</i> para productos de degradación de polímeros, materiales cerámicos y metales, respectivamente);		
f) otros componentes y sus interacciones en el producto final;		
g) el rendimiento y las características del producto final;		
h) características físicas del producto final, que incluyen pero no se limitan a, porosidad, tamaño de partícula, forma y morfología de la superficie.		
La descripción de los componentes químicos de los dispositivos médicos y la consideración de la caracterización del material, incluida la caracterización química (véase el <i>MGA-DM 10993-18</i> ) deben preceder a cualquier prueba biológica (véase la <i>figura 1</i> ). La caracterización química con un umbral toxicológico apropiado puede usarse para determinar si se necesitan más pruebas (véanse el <i>Anexo B</i> , la norma ISO 10993-17 y el <i>MGA-DM 10993-18</i> ).		
Se deben considerar los efectos físicos del dispositivo médico si afectan la biocompatibilidad.		
<b>Nota:</b> véase la norma ISO/TR 10993-19 para obtener información.		
Los dispositivos médicos que contienen, generan o están compuestos de nanomateriales pueden plantear		

*"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"*

Dice	Debe decir	Justificación*
pruebas específicas para la evaluación biológica debido a sus propiedades únicas (véase la norma ISO/TR 10993-22).		
Para la evaluación de riesgos se consideran los efectos locales y sistémicos.		
5.4 La evaluación biológica comienza con la categorización de los dispositivos médicos (véase el punto 7).		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



*Figura 1. Resumen del enfoque sistemático para la evaluación biológica de dispositivos médicos como parte de un proceso de gestión de riesgos.*

La evaluación de la información ya disponible permite un análisis de deficiencias para facilitar la selección de las pruebas apropiadas. El rigor necesario en la

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>evaluación biológica está determinado principalmente por la naturaleza, grado, frecuencia y duración de la exposición y los peligros identificados para el dispositivo médico o material. Por lo general, las pruebas no son necesarias cuando ya hay suficiente información disponible para realizar una evaluación de riesgos del material y/o el dispositivo médico (véase el Anexo C). Por ejemplo, las pruebas biológicas generalmente no son necesarias si la caracterización del material demuestra equivalencia (entendiéndose por equivalencia que presente las mismas características físicas y químicas) con un dispositivo médico o con un material previamente evaluado con las pruebas de seguridad requeridas (véase el <i>MGA-DM 10993-18</i> y la norma ISO/TR 10993-19).</p>		
<p>La materia prima no deberá someterse a una transformación que modifique las características físico-químicas iniciales durante el proceso de fabricación. La interpretación de los datos tendrá en cuenta la composición química de los materiales, incluidas las condiciones de exposición, así como la naturaleza, el grado, la frecuencia y la duración de la exposición del cuerpo al dispositivo médico o sus componentes.</p>		
<p>5.5 Se deben tener en cuenta todos los riesgos biológicos posibles conocidos para cada material, así como para el producto final, pero esto no implica que las pruebas de todos los riesgos posibles sean necesarias o aplicables (véanse los puntos 6 y 7). Los resultados de las pruebas no pueden garantizar la ausencia de riesgos biológicos potenciales, por lo tanto, las investigaciones biológicas deben ser seguidas por observaciones cuidadosas de reacciones o eventos adversos inesperados en humanos durante el uso clínico del dispositivo médico.</p>		
<p>La gama de posibles riesgos biológicos es amplia y puede incluir efectos a corto plazo, como toxicidad aguda, irritación de la piel, ojos y superficies mucosas,</p>		



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
hemólisis y trombogenicidad, así como efectos tóxicos a largo plazo o específicos, como efectos tóxicos subcrónicos y crónicos, sensibilización que produce alergia, genotoxicidad, carcinogenicidad (tumorigenicidad) y efectos sobre la reproducción o el desarrollo, incluida la teratogenicidad.		
5.6 Si se necesitan pruebas, la selección de cualquier prueba <i>in vitro</i> o <i>in vivo</i> se basará en la finalidad de uso (véase el Anexo A).		
Los métodos de prueba <i>in vitro</i> , que estén debidamente validados, disponibles de manera razonable y práctica, confiables y reproducibles, se considerarán para su uso con preferencia a las pruebas <i>in vivo</i> (véase el MGA-DM 10993-2).		
Si derivado de los hallazgos en la evaluación de riesgo inicial se indica la realización de pruebas <i>in vivo</i> , antes de comenzar con éstas, se deberá considerar si existe disponible una selección de pruebas <i>in vitro</i> . Se proporcionará una justificación para la estrategia de prueba, así como para la selección de la prueba. Los datos de prueba, completos en la medida en que se pueda hacer un análisis independiente, serán evaluados por profesionales competentes e informados, y serán retenidos.		
En ciertas circunstancias, como para dispositivos médicos específicos o pruebas de evaluaciones biológicas, si es necesaria una prueba no estandarizada y no validada, se debe proporcionar información adicional sobre la justificación del diseño del estudio y la interpretación de los datos.		
5.7 La seguridad biológica de un dispositivo médico deberá ser evaluada por el fabricante durante todo el ciclo de vida de un dispositivo médico.		
5.8 Para dispositivos médicos reutilizables, la seguridad biológica se evaluará para el número máximo de ciclos de reproceso validados.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
5.9 La evaluación del riesgo biológico de los materiales o productos finales se volverá a evaluar si ocurre cualquiera de los siguientes casos:		
a) cualquier cambio en la fuente de suministro o en la especificación de los materiales utilizados en la fabricación del producto;		
b) cualquier cambio en la formulación, proceso, envase primario o esterilización del producto;		
c) cualquier cambio en las instrucciones o expectativas del fabricante con respecto al almacenamiento, por ejemplo, cambios en la vida útil y/o transporte;		
d) cualquier cambio en la finalidad de uso del dispositivo médico;		
e) cualquier evidencia de que el producto puede producir efectos biológicos adversos cuando se usa en humanos.		
5.10 La evaluación biológica tendrá en cuenta las pruebas preclínicas, las investigaciones clínicas, la experiencia posterior a la comercialización de dispositivos médicos o materiales similares, y otra información relevante (véase el <i>Anexo B</i> ).		
<b>6. CATEGORIZACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS.</b>		
<b>6.1 General.</b>		
Los dispositivos médicos se categorizarán de acuerdo con la naturaleza y la duración del contacto corporal, como se especifica en 6.2 y 6.3. La categorización de dispositivos médicos facilita la selección de conjuntos de datos apropiados (véase el <i>Anexo A</i> ).		
La evaluación de cualquier dispositivo médico que no se encuentre dentro de una de las categorías por contacto especificadas deberá seguir los principios generales contenidos en este documento. Ciertos dispositivos médicos pueden caer en más de un tipo de contacto corporal y/o duración, en cuyo caso se realizará una evaluación apropiada para cada una.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Ejemplo 1:</b> para dispositivos médicos que incluyen un componente implantado y un sistema de administración que se usa solo durante un procedimiento quirúrgico para colocar el dispositivo médico, el implante debe evaluarse por separado del sistema de administración.		
<b>Ejemplo 2:</b> para los componentes de los dispositivos médicos como circuitos respiratorios o circuitos de paciente, que solamente tienen contacto indirecto, se deben usar estándares específicos para determinar el tipo de evaluación de biocompatibilidad requerida (véase la norma ISO 18562).		
<b>6.2 Categorización por naturaleza del contacto corporal.</b>		
<b>6.2.1 Dispositivos médicos sin contacto.</b>		
Estos incluyen dispositivos médicos (o componentes) que no tienen contacto directo ni indirecto con el cuerpo y donde la información de biocompatibilidad no sería necesaria. Los agentes de diagnóstico <i>in vitro</i> son ejemplos de dispositivos médicos sin contacto.		
<b>6.2.2 Dispositivos médicos en contacto con la superficie.</b>		
Estos incluyen dispositivos médicos en contacto con:		
a) Piel.		
- Dispositivos médicos que solo entran en contacto con la piel intacta.		
<b>Ejemplo:</b> electrodos, prótesis externas, cintas de fijación, vendas de compresión y monitores de varios tipos.		
<b>Nota:</b> algunos dispositivos médicos utilizados en entornos estériles o no estériles incluyen componentes que pueden entrar en contacto con las manos sin la necesidad del uso de guantes, como interfaces humanas para equipos electrónicos (teclados, diales o botones de computadora, pantallas táctiles, tarjetas SD, memorias USB); carcasas para monitores o dispositivos electrónicos que pueden entrar en contacto con la piel		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>intacta (teléfonos celulares, tabletas); o componentes que pueden entrar en contacto con la mano enguantada del usuario (por ejemplo, mangos de catéter). Si se puede demostrar que estos tipos de componentes están hechos de materiales de uso común para otros productos de consumo con una naturaleza de contacto similar, no es necesario realizar más evaluaciones biológicas.</p>		
<p>b) Membranas mucosas. - Dispositivos médicos en contacto con membranas mucosas intactas.</p>		
<p><b>Ejemplo:</b> lentes de contacto, sondas urinarias, dispositivos intravaginales e intra-intestinales (tubos de alimentación enteral, sigmoidoscopios, colonoscopios, gastroscopios), tubos endotraqueales, broncoscopios, algunas prótesis dentales y dispositivos de ortodoncia.</p>		
<p>c) Superficies lesionadas o comprometidas. - Dispositivos médicos que entran en contacto con superficies corporales lesionadas o comprometidas.</p>		
<p><b>Ejemplo:</b> vendajes o material de curación y parches oclusivos, para úlceras, quemaduras y tejido de granulación.</p>		
<p><b>5.2.3 Dispositivos médicos de comunicación externa.</b></p>		
<p>Los dispositivos médicos de comunicación externa se clasifican de acuerdo con su contacto con los siguientes sitios de aplicación:</p>		
<p>a) Vía sanguínea, indirecto. - Dispositivos o componentes médicos que no requieren entran en contacto directo con la vía sanguínea, sino que sirven como conductos para administrar fluidos al sistema vascular.</p>		
<p><b>Ejemplo:</b> sets de administración de soluciones, sets de transferencia y sets de administración de sangre.</p>		
<p>b) Tejido/hueso/dentina. - Dispositivos médicos que tienen contacto sistemas de tejidos, huesos o pulpa/dentina.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Ejemplo:</b> laparoscopios, artroscopios, sistemas de drenaje (<i>pen rose</i>), materiales de obturación dental y grapas para la piel.</p>		
<p>- Dispositivos o componentes médicos que no necesariamente contactan directamente el tejido o el hueso, sino que sirven como conductos para administrar fluidos al tejido o al hueso.</p>		
<p><b>Ejemplo:</b> tubos utilizados para irrigación y componentes de dispositivos médicos que tienen contacto con fluidos que también pueden tener contacto con el paciente.</p>		
<p>c) Sangre periférica</p>		
<p>- Dispositivos médicos que entran en contacto con la sangre periférica.</p>		
<p><b>Ejemplo:</b> catéteres intravasculares, electrodos de marcapasos temporales, oxigenadores, tubos y accesorios extracorporales para oxigenadores, dializadores, tubos y accesorios de diálisis, hemoabsorbentes e inmunoabsorbentes.</p>		
<p><b>6.2.4 Dispositivos médicos implantables.</b></p>		
<p>Los dispositivos médicos implantables se clasificarán de acuerdo con su contacto con los siguientes sitios de aplicación.</p>		
<p>a) Tejido/hueso</p>		
<p>- Dispositivos médicos principalmente en contacto con el hueso.</p>		
<p><b>Ejemplo:</b> clavos y tornillos ortopédicos, placas, articulaciones de reemplazo, prótesis óseas, cementos óseos y dispositivos intraóseos.</p>		
<p>- Dispositivos médicos principalmente en contacto con tejidos y líquidos tisulares.</p>		
<p><b>Ejemplo:</b> marcapasos, dispositivos de suministro de medicamentos, sensores y simuladores neuromusculares, tendones de reemplazo, implantes mamarios, laringe artificial, implantes subperiósticos, clips de ligadura y dispositivos intrauterinos que su</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
función principal no se lleva a cabo por actividad química.		
b) Sangre		
- Dispositivos médicos que entran en contacto principalmente con la sangre periférica en el sistema cardiovascular.		
<b>Ejemplo:</b> electrodos, marcapasos, fístulas arteriovenosas artificiales, válvulas cardíacas, injertos vasculares, catéteres internos de administración de fármacos y dispositivos de asistencia ventricular.		
<b>Nota:</b> la mayoría de los tejidos contienen sangre periférica; sin embargo, esta categoría no pretende abarcar dispositivos implantados en el tejido que contiene sangre liberada transitoriamente (por ejemplo, un injerto de reparación de hernia).		
<b>6.3 Categorización por duración del contacto.</b>		
<b>6.3.1 Categorías de duración del contacto.</b>		
Los dispositivos médicos se clasifican de acuerdo con la duración prevista del contacto de la siguiente manera:		
a) Exposición limitada, en adelante tipo A: dispositivos médicos cuya suma acumulada de tiempo de contacto simple, múltiple o repetida es de hasta 24 horas.		
b) Exposición prolongada, en adelante tipo B: dispositivos médicos cuya suma acumulada de tiempo de contacto único, múltiple o repetido excede las 24 horas pero sin exceder los 30 días.		
c) Exposición a largo plazo, en adelante tipo C: dispositivos médicos cuya suma acumulada de tiempo de contacto único, múltiple o repetido excede los 30 días.		
<b>6.3.2 Dispositivos médicos de contacto transitorio.</b>		
Algunos dispositivos médicos con exposición limitada (A) tienen un contacto muy breve/transitorio con el cuerpo (por ejemplo, lancetas, agujas hipodérmicas, que se usan por menos de un minuto). En general, esto no		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>requiere de pruebas para determinar la biocompatibilidad del dispositivo. Sin embargo, para los productos fabricados con materiales como recubrimientos o lubricantes que podrían dejarse en contacto con los tejidos corporales después de retirar el dispositivo médico, es posible que sea necesaria una evaluación más detallada de su biocompatibilidad. El uso acumulativo también debe ser considerado.</p>		
<p><b>7. PROCESO DE EVALUACIÓN BIOLÓGICA.</b></p>		
<p><b>7.1 Información física y química para el análisis de riesgo biológico.</b></p>		
<p>La <i>figura 1</i> indica los pasos generales del proceso de caracterización física y/o química que se vinculan con los puntos de decisión de la evaluación biológica general.</p>		
<p>La recopilación de información física y química sobre el dispositivo médico o componente es un primer paso en la evaluación biológica y está asociado a la caracterización del material. Estos datos deberían ser suficientes para responder las dos primeras filas de preguntas en el diagrama de flujo de la <i>figura 1</i>. La extensión de la caracterización física y/o química requerida dependerá de la información conocida sobre la formulación del material, de la seguridad clínica y no clínica, de los datos toxicológicos, y de la naturaleza y la duración del contacto corporal con el dispositivo médico. Como mínimo, la caracterización deberá abordar los productos químicos constituyentes del dispositivo médico y los posibles adyuvantes o aditivos residuales usados en el proceso de fabricación. Además, es posible que se necesite cierta información de caracterización física para dispositivos médicos implantados o dispositivos médicos en contacto con la sangre. La caracterización del material, si se realiza, deberá ser de acuerdo con el <i>MGA-DM 10993-18</i>. Para nanomateriales véase la norma <i>ISO/TR 10993-22</i></p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Si la combinación de todos los materiales, sustancias químicas y procesos tiene un historial establecido de uso seguro en la finalidad de uso, y si las propiedades físicas no han cambiado, entonces no será necesario que se realicen más caracterizaciones ni datos adicionales (por ejemplo, análisis químico de extractos o pruebas biológicas). En este caso, se documentará la justificación.</p>		
<p>Se debe establecer o medir la identidad y la cantidad de cualquier material nuevo y sustancias químicas presentes.</p>		
<p>Para dispositivos médicos con lixiviables que tienen suficientes datos toxicológicos relevantes para la exposición esperada (cantidad, ruta y frecuencia), no es necesario realizar más pruebas. Para los dispositivos médicos con mezclas químicas lixiviables conocidas, se deben considerar las posibles interacciones entre los lixiviables.</p>		
<p>Cuando exista la posibilidad de degradación en las condiciones de fabricación, esterilización, transporte, almacenamiento y uso del dispositivo médico, la presencia y naturaleza de los productos de degradación se caracterizarán de acuerdo con las normas ISO 10993-9, ISO 10993-13 e ISO 10993 -14, así como el <i>MGA-DM 10993-15</i>, según corresponda.</p>		
<p>Para los materiales y/o dispositivos médicos que pueden liberar partículas de desgaste, la liberación potencial de nanopartículas, se debe considerar lo descrito en la norma ISO/TR 10993-22.</p>		
<p><b>7.2 Análisis de datos faltantes y selección de pruebas biológicas para evaluación.</b></p>		
<p>Evaluar la información conocida y compararla con los conjuntos de datos necesarios para evaluar la seguridad biológica del dispositivo médico (véanse el punto 5, los Anexos A y C). Identificar datos adicionales o pruebas obtenidas de manera razonable y prácticas necesarias</p>		



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
para completar los conjuntos de datos necesarios para realizar la evaluación de riesgos.		
Caracterizar los datos faltantes y determinar su importancia, tanto para la evaluación de la prueba (Anexo A), como para la evaluación general del riesgo biológico. Identificar opciones para conjuntos de datos que aporten información a la falta de datos.		
<b>Ejemplo:</b> las pruebas farmacopéicas para evaluación de plásticos, se realizan típicamente en materias primas, mientras que la serie de pruebas biológicas evalúa al dispositivo médico como producto terminado. Por lo tanto, los datos de las pruebas farmacopéicas para evaluación de plásticos, no son suficientes para evaluar al dispositivo médico final, sin una justificación adecuada.		
Los resultados del análisis de riesgos de los productos químicos identificados, pueden llevar a la conclusión de que es necesaria una caracterización adicional del material. Se pueden usar pruebas de extracción apropiadas para estimar el grado de exposición clínica al componente químico (véase el <i>MGA-DM 10993-18</i> ). La aceptabilidad del nivel de lixiviados determinados, se establecerá comparando la cantidad de cada compuesto extraído del dispositivo médico con relevancia en su respectivo umbral toxicológico de acuerdo con la norma ISO 10993-17.		
<b>Nota:</b> por ejemplo, cuando el margen de seguridad no se considera adecuado porque la cantidad total de una sustancia química en particular, se filtrara para un químico en particular lixiviado durante el uso, se pueden usar las pruebas de extracción apropiadas.		
La protección de los humanos es el objetivo principal de este método. Un objetivo secundario es garantizar el bienestar de los animales y minimizar su número y su exposición innecesaria a una prueba. No se realizarán ensayos <i>in vivo</i> adicionales cuando:		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
1) los resultados de estudios relevantes que se han llevado a cabo previamente están disponibles, o		
2) los datos clínicos y no clínicos existentes, incluido el historial de uso seguro, cumplen los requisitos de la evaluación biológica y, por lo tanto, la experimentación con animales adicionales no sería ética. Al evaluar la relevancia de los datos sobre el uso previo de un material para la evaluación biológica, se debe tener en cuenta el nivel de confianza en los datos históricos. El <i>MGA-DM 10993-18</i> , Anexo C, proporciona algunos principios informativos para juzgar la equivalencia química		
<b>7.3 Pruebas biológicas</b>		
<b>7.3.1 General</b>		
Además de los principios generales dados en el punto 5, también se aplicarán los siguientes principios cuando las pruebas biológicas de dispositivos médicos se consideren necesarias como parte del proceso general de gestión de riesgos:		
a) Las pruebas se realizarán en el dispositivo médico final, o muestras representativas del dispositivo final o materiales procesados, de la misma manera que el dispositivo médico final (incluida la esterilización, si es necesario).		
b) La elección de los procedimientos de prueba tendrá en cuenta:		
1) la naturaleza, grado, duración, frecuencia y condiciones de exposición o contacto de humanos con el dispositivo médico en el uso normal previsto;		
2) la naturaleza química y física del dispositivo médico final;		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
3) la actividad toxicológica de los productos químicos en la formulación del dispositivo médico final;		
4) que ciertas pruebas biológicas (es decir, aquellas diseñadas para evaluar los efectos sistémicos), no son justificables cuando se ha excluido la presencia de productos químicos lixiviables (de acuerdo con el <i>MGA-DM 10993-18</i> ), o cuando los productos químicos tienen un perfil de toxicidad conocido y aceptable, lo que permite el uso seguro mediante la evaluación de acuerdo con la norma ISO 10993-17 y a la evaluación de riesgos de acuerdo con la norma ISO 14971 (véase el Apéndice V);		
5) la relación entre el área de superficie del dispositivo y el tamaño y masa del cuerpo del receptor (por ejemplo, miniaturización del dispositivo médico para pruebas de implantación en modelos animales);		
6) la información existente basada en la literatura, la experiencia previa y las pruebas no clínicas;		
7) la sensibilidad y especificidad de la prueba que se está considerando en relación con el impacto del conjunto de datos resultante en la evaluación biológica;		
8) que el <i>MGA-DM 10993-2</i> , requiere que se minimice cualquier dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero a los animales utilizados.		
c) Si se preparan extractos de dispositivos médicos, los disolventes y las condiciones de extracción utilizados deben ser apropiados para la naturaleza y el uso del producto final, así como para la previsibilidad (como el propósito de la prueba, la justificación, la sensibilidad, la especificidad, etc.) del método de prueba, y se preparará de acuerdo		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>con el <i>MGA-DM 10993-12</i>. Siempre que sea posible, las condiciones de extracción seleccionadas deben representar, como mínimo, una exageración de las condiciones de uso.</p>		
<p>d) Deben usarse controles positivos y negativos cuando sea apropiado.</p>		
<p>Los métodos de prueba utilizados en las pruebas de evaluación biológica deben ser sensibles, precisos y exactos. Cuando se realicen pruebas biológicas, se realizarán de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio.</p>		
<p><i>Nota:</i> en concordancia con la norma ISO/IEC 17025, los métodos de prueba deben ser robustos, reproducibles (intralaboratorio), así como repetibles (interlaboratorio).</p>		
<p><b>7.3.2 Pruebas para evaluación</b></p>		
<p>Las pruebas para las evaluaciones especificadas en los puntos 7.3.2.1 a 7.3.2.15 se considerarán y llevarán a cabo cuando sea necesario para completar los conjuntos de datos necesarios para la evaluación biológica del dispositivo médico en particular. Cuando los datos existentes son adecuados, no se requieren pruebas adicionales (véanse Anexos A y C).</p>		
<p>Debido a la diversidad de dispositivos médicos, se reconoce que las pruebas no serán necesarias ni practicables para todas las pruebas identificadas en una categoría (véanse la norma ISO 14971 y el Apéndice V) para un dispositivo médico dado. Es indispensable para las evaluaciones que se considere a cada dispositivo médico por sus propias características. Los nanomateriales pueden plantear desafíos específicos (por ejemplo, interferencia de análisis) al aplicar sistemas de prueba comúnmente utilizados para la evaluación de dispositivos médicos y al interpretar los resultados de las pruebas (véase la norma ISO/TR 10993-22).</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Pueden ser necesarios criterios de valoración adicionales no indicados en la <i>tabla 1</i> (por ejemplo, toxicidad para la reproducción, toxicidad para el desarrollo, degradación y toxicocinética).</p>		
<p><b>7.3.2.1 Citotoxicidad</b></p>		
<p>Las pruebas de citotoxicidad que emplean técnicas de cultivo celular se pueden usar para determinar la muerte celular (por ejemplo, lisis celular), la inhibición del crecimiento celular, la formación de colonias y otros efectos en las células causados por dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos. La prueba se debe realizar de acuerdo con el <i>MGA-DM 10993-5</i>.</p>		
<p><b>7.3.2.2 Sensibilización</b></p>		
<p>Las pruebas de sensibilización (p. Ej., Hipersensibilidad de tipo retardado) se pueden usar para estimar el potencial de sensibilización de contacto por dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos, utilizando un modelo apropiado. La prueba se debe realizar de acuerdo con la norma ISO 10993-10.</p>		
<p>Estas pruebas son importantes porque la exposición repetida o el contacto incluso con cantidades muy pequeñas de posibles lixiviados pueden provocar sensibilización, lo que puede provocar reacciones alérgicas.</p>		
<p><b>7.3.2.3 Irritación (incluida la reactividad intracutánea)</b></p>		
<p>Las pruebas de irritación se pueden usar para estimar el potencial de irritación de dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos, utilizando un sitio apropiado para la aplicación, como piel, ojos y membranas mucosas en un modelo adecuado. La(s) prueba(s) realizada(s) debe(n) ser apropiada(s) para el sitio (piel, ojo, mucosa) y la duración de la exposición o el contacto, y se debe realizar de acuerdo con la norma ISO 10993-10.</p>		
<p>La prueba de reactividad intracutánea se puede utilizar para evaluar la reacción de tolerancia local del tejido a</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>extractos de dispositivos médicos. Esta prueba es aplicable cuando la determinación de irritación por pruebas dérmicas o mucosas sea inapropiada (por ejemplo, cuando los dispositivos médicos están implantados o tienen contacto con la sangre). Esta prueba también podría ser útil cuando los extraíbles son hidrófobos (véase la norma ISO 10993-10).</p>		
<p><b>7.3.2.4 Hemocompatibilidad</b></p>		
<p>Las pruebas de hemocompatibilidad para evaluar los efectos de los dispositivos médicos o materiales en contacto con la sangre, se pueden usar mediante un modelo o sistema apropiado como la sangre o los componentes sanguíneos.</p>		
<p>La prueba de hemólisis, determina el grado de lisis de glóbulos rojos y la liberación de hemoglobina causada por dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos <i>in vitro</i>.</p>		
<p>También se pueden diseñar otras pruebas específicas de hemocompatibilidad para simular la geometría, las condiciones de contacto y la dinámica de flujo del dispositivo médico o material durante las aplicaciones clínicas y determinar las interacciones sangre/material/dispositivo.</p>		
<p>Cualquier prueba realizada se debe llevar a cabo de acuerdo con el <i>MGA-DM 10993-4</i>.</p>		
<p><b>7.3.2.5 Pirogenicidad mediada por material</b></p>		
<p>Las pruebas de pirogenicidad como parte de una evaluación biológica están destinadas a detectar reacciones pirogénicas mediadas por materiales de extractos de dispositivos médicos o materiales. Ninguna prueba individual puede diferenciar las reacciones pirogénicas que están mediadas por el material de las debidas a la contaminación por endotoxinas (véase el <i>MGA-DM 10993-11</i>: Anexos F y G). La pirogenicidad mediada por el material es rara. Se ha observado en dispositivos médicos que contienen materiales de derivados biológicos.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>7.3.2.6 Toxicidad sistémica aguda</b></p>		
<p>Las pruebas de toxicidad sistémica aguda se pueden usar cuando el contacto permite la absorción potencial de productos tóxicos lixiviables y de degradación, para estimar los posibles efectos nocivos de exposiciones únicas o múltiples, durante un período de menos de 24 horas, a dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos en un modelo animal. Estas pruebas serán apropiadas para la ruta de exposición, y cualquier prueba realizada se debe llevar a cabo de acuerdo con el <i>MGA-DM 10993-11</i>.</p>		
<p>Si es factible, las pruebas de toxicidad sistémica aguda se pueden combinar con protocolos de prueba de implantación y toxicidad subaguda y subcrónica.</p>		
<p>Cuando se especifica la evaluación de la toxicidad sistémica en la <i>tabla A.1</i>, las pruebas biológicas o la evaluación de riesgos deben incluir la evaluación del potencial de respuestas biológicas en los tejidos de todo el cuerpo (por ejemplo, según el <i>MGA-DM 10993-11</i>: 2017, Anexo E), incluidos los sistemas de órganos relevantes para el uso clínico del dispositivo médico.</p>		
<p><b>7.3.2.7 Toxicidad subaguda y subcrónica</b></p>		
<p>Las pruebas de toxicidad subaguda y subcrónica se pueden llevar a cabo para determinar los efectos de exposiciones únicas o múltiples o el contacto con dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos durante un período no menor de 24 horas a un período no mayor al 10 % del total vida útil del animal de prueba (por ejemplo, hasta 13 semanas en ratas).</p>		
<p>Estas pruebas no se aplican si los datos disponibles para la toxicidad crónica de los materiales relevantes son suficientes para permitir que se evalúe la toxicidad subaguda y subcrónica. La razón para renunciar a las pruebas se debe incluir en el informe general de evaluación biológica. Estas pruebas deberán ser apropiadas para la ruta y la duración del contacto.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
Las pruebas de toxicidad subaguda y subcrónica, si se realizan, se deberán ejecutar de conformidad con el <i>MGA-DM 10993-11</i> .		
Si es factible, los protocolos de prueba de toxicidad sistémica subaguda y subcrónica se pueden ampliar para incluir protocolos de prueba de implantación para evaluar los efectos sistémicos y locales subagudos y subcrónicos.		
<b>7.3.2.8 Toxicidad crónica</b>		
Las pruebas de toxicidad crónica se pueden usar para determinar los efectos de exposiciones únicas o múltiples a dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos durante un período importante de la vida útil del animal de prueba (por ejemplo, generalmente 6 meses en ratas). Estas pruebas serán apropiadas para la ruta y la duración de la exposición o el contacto, y si se realizan, se llevarán a cabo de acuerdo con el <i>MGA-DM 10993-11</i> .		
Si es posible, el protocolo de prueba de toxicidad sistémica crónica se puede ampliar para incluir un protocolo de prueba de implantación para evaluar tanto los efectos sistémicos crónicos como los locales.		
<b>7.3.2.9 Efectos de implantación</b>		
Las pruebas de implantación se pueden utilizar para evaluar los efectos patológicos locales en el tejido vivo, tanto a nivel macro como microscópico, de una muestra de un material o producto final que se implanta quirúrgicamente o se coloca en un sitio o tejido de implante apropiado para la aplicación prevista (por ejemplo, pruebas especiales para materiales de uso dental). Estas pruebas serán apropiadas para la zona y la duración del contacto y se deben realizar de conformidad con la norma ISO 10993-6.		
En medida de lo posible, los protocolos de implantación se pueden ampliar para evaluar los efectos locales y sistémicos para cumplir con los requisitos de pruebas de toxicidad aguda, subaguda, subcrónica y crónica (véase		



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
la norma ISO 10993-6). Si corresponde y es factible, se puede incluir la evaluación de los aspectos de hemocompatibilidad (véase el <i>MGA-DM 10993-4</i> ).		
Cuando se planifican estudios con animales para la simulación de uso y son adecuadamente diseñados, se anticipa que estos estudios se utilizarán para abordar una gama de criterios de valoración que incluyen el riesgo tanto físico como biológico (es decir, peligro toxicológico y/o riesgo toxicológico). Por ejemplo, los criterios de valoración de toxicidad sistémica crónica/subcrónica/subaguda y aguda se pueden incorporar en un solo estudio. Se puede considerar un diseño experimental en el que se implanta una cantidad clínicamente relevante de material en el órgano o tejido relevante para evaluar los efectos locales, y se realiza una implantación en la que se aumenta la exposición/dosis clínica, de ser posible, en una zona remota, de modo que la exposición sistémica proporcione una medida adecuada del aumento de la exposición/dosis.		
<b>7.3.2.10 Genotoxicidad</b>		
Las pruebas de genotoxicidad se pueden usar para evaluar el potencial de mutaciones genéticas, cambios en la estructura y el número de cromosomas y otras toxicidades de ADN o genes causadas por dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos. Inicialmente se utiliza una batería de pruebas <i>in vitro</i> . La prueba se deberá realizar de acuerdo con la norma ISO 10993-3.		
<b>Nota:</b> se proporciona información adicional en la norma ISO/TR 10993-33.		
Si alguna de las pruebas <i>in vitro</i> es positiva, el seguimiento puede incluir una identificación química de impurezas, productos químicos extraíbles o lixiviables o pruebas de genotoxicidad adicionales. La aceptación del riesgo de genotoxicidad se basará en los resultados de una evaluación de riesgos, que incluya por ejemplo, la exposición del paciente, el peso de la evidencia (WOE)		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
y la información del modo de acción (MOA), si están disponibles.		
<b>7.3.2.11 Carcinogenicidad</b>		
<p>La norma ISO 10993-3 discute la estrategia para evaluar la carcinogenicidad de dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos durante un periodo de la mayor parte de la vida del animal de prueba. La carcinogenicidad puede abordarse con una evaluación de riesgos que incluya la identificación química de impurezas, productos químicos extraíbles o lixiviables, la exposición del paciente a estos productos químicos, el peso de la evidencia (PDE) y la información del modo de acción (MDA), si está disponible. La información sobre carcinogenicidad debe ser apropiada para la ruta y la duración de la exposición o el contacto, y puede estar disponible en la literatura de toxicidad. En ausencia de un riesgo significativo de cáncer, es raro que las pruebas de carcinogenicidad se consideren apropiadas para dispositivos médicos. Sin embargo, si se determina que se necesitan pruebas de carcinogenicidad del dispositivo médico final, es posible que sean apropiados estudios de por vida o modelos transgénicos. También es posible que estas pruebas se puedan diseñar para examinar tanto la toxicidad crónica como la tumorigenicidad en un solo estudio experimental, como se describe en la Directriz 453 de la OCDE.</p>		
<b>7.3.2.12 Toxicidad para la reproducción y el desarrollo.</b>		
<p>Las pruebas de toxicidad para el desarrollo y la reproducción a las que se hace referencia en la norma ISO 10993-3 se pueden usar para evaluar los efectos potenciales de los dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos sobre la función reproductiva, el desarrollo embrionario (teratogenicidad) y el desarrollo prenatal y postnatal temprano. Estas pruebas pueden abordarse con una evaluación de riesgos que incluya la</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>identificación química de impurezas, productos químicos extraíbles o lixiviables, la exposición del paciente a estas sustancias químicas, el peso de la evidencia (PDE) y la información del modo de acción (MDA), si están disponible. Las evaluaciones de toxicidad reproductiva sólo se realizarán cuando el dispositivo médico tenga un impacto potencial en el potencial reproductivo del sujeto. Además, las evaluaciones de toxicidad del desarrollo deben considerarse para dispositivos médicos o sus materiales utilizados durante el embarazo.</p>		
<p>La toxicidad en la reproducción y la teratogenicidad debe abordarse para materiales nuevos, materiales con una toxicidad para el desarrollo o la reproducción conocida, dispositivos médicos con poblaciones objetivo relevantes (por ejemplo, mujeres embarazadas) y/o dispositivos médicos donde existe la posibilidad de presencia local de materiales para dispositivos médicos en los órganos reproductivos.</p>		
<p><b>7.3.2.13 Degradación</b></p>		
<p>Se debe proporcionar información sobre la degradación de todos los dispositivos médicos, componentes de dispositivos médicos o materiales restantes dentro del tejido, que tengan el potencial de degradación dentro del cuerpo humano.</p>		
<p>Se considerarán los ensayos de degradación si:</p>		
<p>a) el dispositivo médico está diseñado para ser absorbible, o</p>		
<p>b) una consideración informada de la composición final del dispositivo médico indica que se pueden liberar productos de degradación tóxica durante el contacto con el cuerpo.</p>		
<p>Se deben describir y documentar los parámetros que afectan la velocidad y el grado de degradación.</p>		
<p>Se deben describir los mecanismos de degradación. Estos mecanismos deben simularse <i>in vitro</i> para determinar las tasas de degradación y liberación de</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>productos químicos potencialmente tóxicos para estimar la exposición. También es posible que se requieran pruebas <i>in vivo</i> para evaluar la degradación de un material.</p>		
<p>Las pruebas de degradación <i>in vivo</i> pueden no ser necesarias si se demuestra haber realizado estudios de comparación <i>in vitro/in vivo</i> para el dispositivo médico absorbible, y si los estudios de degradación <i>in vitro</i> muestran que solamente están presentes los productos con probabilidad de degradación en las cantidades predichas y a una velocidad similar a la de los dispositivos médicos absorbibles que tienen un historial de uso clínico seguro. Cuando se generan productos de degradación de partículas, las pruebas pueden no ser necesarias si están presentes en un estado físico, es decir, la distribución de tamaño y forma es similar a aquellos con un historial de uso clínico seguro o para los que ya existen suficientes datos de degradación para las sustancias y productos de degradación generados en el uso previsto ya existente.</p>		
<p>Un marco general para las pruebas de degradación se da en la norma ISO 10993-9.</p>		
<p>Las pruebas específicas de degradación <i>in vitro</i> para polímeros, cerámicas y metales se describen en las normas ISO 10993-13 e ISO 10993-14, así como en el <i>MGA-DM 10993-15</i>, respectivamente.</p>		
<p>Cuando los productos de degradación de partículas están presentes en forma de nanomateriales, las pruebas deben diseñarse teniendo en cuenta la norma ISO/TR 10993-22.</p>		
<p><b>7.3.2.14 Estudios toxicocinéticos.</b></p>		
<p>El propósito de realizar estudios toxicocinéticos es evaluar la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de una sustancia química.</p>		
<p>A partir los resultados de los estudios de degradación <i>in vitro</i>, se debe considerar la necesidad de estudios toxicocinéticos <i>in vivo</i> para determinar los procesos de</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>absorción, distribución, metabolismo y eliminación de productos lixiviables y de degradación de dispositivos médicos, materiales y/o sus extractos (véanse el punto 7.3.2.13 y la norma ISO 10993-16).</p>		
<p>Al decidir si realizar o no estudios toxicocinéticos como parte de la evaluación biológica de un dispositivo médico, se debe tomar en cuenta el producto final, sus componentes químicos, incluidos los productos de degradación potenciales y diseñados, así como los lixiviables, en combinación con el uso previsto del dispositivo médico (véase 7.3.2.13).</p>		
<p>Cuando sea posible, los procesos de degradación teórica se investigarán antes que los estudios toxicocinéticos por medio de experimentos <i>in vitro</i> (por ejemplo, en tejidos, homogenizados o células), no sólo por razones de bienestar animal como se indica en el <i>MGA-DM 10993-2</i>, sino también para determinar lo antes posible la probabilidad de degradación de los productos.</p>		
<p>Se deben considerar los estudios toxicocinéticos si:</p>		
<p>a) el dispositivo médico está diseñado para ser absorbible, o</p>		
<p>b) el dispositivo médico es un implante de contacto a largo plazo, y es probable o se sabe que se producirá degradación o corrosión significativa, y/o ocurra la migración de lixiviables del dispositivo médico, o</p>		
<p>c) es probable o conocido que el dispositivo médico libere cantidades sustanciales de productos de degradación potencialmente tóxicos o reactivos y lixiviables en el cuerpo durante el uso clínico, o</p>		
<p>d) es probable o se sabe que se liberan cantidades sustanciales de nano-objetos del dispositivo médico al cuerpo durante el uso clínico, o</p>		
<p>e) es un dispositivo médico que incorpora un fármaco o medicamento</p>		
<p>No se requieren estudios toxicocinéticos si considera que las tasas de liberación alcanzadas o esperadas de</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>productos de degradación y lixiviables de un dispositivo médico o material en particular proporcionan niveles seguros de exposición clínica con experiencia histórica, o si hay suficientes datos toxicológicos o datos toxicocinéticos relevantes para los productos de degradación y lixiviables.</p>		
<p>La liberación de lixiviables y productos de degradación de metales, aleaciones y cerámicas suele ser demasiado baja para justificar los estudios toxicocinéticos, a menos que el material esté diseñado para degradarse.</p>		
<p>Los estudios toxicocinéticos para productos de degradación y extraíbles / lixiviables se deben llevar a cabo de acuerdo con la norma ISO 10993-16.</p>		
<p>Consideraciones específicas para estudios de toxicocinética con nanomateriales se encuentran en la norma ISO/TR 10993-22</p>		
<p><b>7.3.2.15 Inmunotoxicología.</b></p>		
<p>Si bien no se aborda específicamente en el Anexo A, la norma ISO/TS 10993-20 proporciona una visión general de la inmunotoxicología con referencia particular a la posible inmunotoxicidad de los dispositivos médicos. Las pruebas de inmunotoxicidad se considerarán en función de la naturaleza química de los materiales de fabricación y los datos de fuentes que sugieran efectos inmunotoxicológicos o si se desconoce el potencial inmunogénico de cualquiera de los productos químicos. Las pruebas de inmunotoxicidad se deben realizar de acuerdo con la norma ISO/TS 10993-20.</p>		
<p>Las consideraciones específicas para las pruebas de inmunotoxicidad de nanomateriales se proporcionan en la norma ISO/TR 10993-22</p>		
<p><b>8 INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS DE EVALUACIÓN BIOLÓGICA Y EVALUACIÓN GENERAL DEL RIESGO BIOLÓGICO.</b></p>		
<p>Los evaluadores expertos que tengan el conocimiento y la experiencia necesarios determinarán y documentarán:</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
a) la estrategia y el contenido planificado para la evaluación biológica del dispositivo médico;		
b) los criterios para determinar la aceptabilidad del material para el propósito previsto, de acuerdo con el plan de gestión de riesgos;		
c) la adecuación de la caracterización del material;		
d) la justificación de la selección y/o renuncia de las pruebas;		
e) la interpretación de los datos existentes y los resultados de las pruebas;		
f) la necesidad de datos adicionales para completar la evaluación biológica;		
g) conclusiones generales de seguridad biológica para el dispositivo médico.		
El Anexo A proporciona las pruebas generales que deben considerarse para cada tipo de contacto del dispositivo médico y cada categoría de duración en una evaluación de riesgo biológico.		
<b>ANEXO A. PRUEBAS QUE DEBEN ABORDARSE EN UNA EVALUACIÓN DE RIESGO BIOLÓGICO (INFORMATIVO).</b>		
El siguiente es un marco para el desarrollo de una evaluación de biocompatibilidad, no es una lista de verificación para las pruebas. Cuando la <i>tabla A.1</i> indica que una prueba es relevante para la evaluación, los conjuntos de datos existentes relevantes para esa prueba deben evaluarse para determinar si se necesitan conjuntos de datos adicionales. Para dispositivos médicos particulares, existe la posibilidad de que sea apropiado incluir pruebas adicionales o menos de las indicadas.		
Cualquier variación debe justificarse en la evaluación del riesgo biológico. Si hay estándares específicos del dispositivo que incluyen recomendaciones específicas con respecto a la biocompatibilidad, estos deben considerarse.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice		Debe decir											Justificación*					
Clasificación del dispositivo médico por:		Efecto biológico																
Naturaleza del contacto con el cuerpo	Duración del contacto	Información física y/o química <sup>g</sup>	Citotoxicidad <sup>h</sup>	Sensibilización	Irritación o reactividad intracutánea	Pirogenidad <sup>a</sup>	Toxicidad sistémica aguda <sup>b</sup>	Toxicidad subaguda <sup>b</sup>	Toxicidad subcrónica <sup>b</sup>	Toxicidad crónica <sup>b</sup>	Implantación <sup>b,c</sup>	Hemocompatibilidad	Genotoxicidad <sup>d</sup>	Carcinogenicidad <sup>d</sup>	Toxicidad reproductiva o del desarrollo <sup>d,e</sup>	Degradación <sup>f</sup>		
																	Categoría	Contacto
Dispositivo de superficie	Piel intacta	A	X	E	E	E												
		B	X	E	E	E												
		C	X	E	E	E												
	Membrana mucosa	A	X	E	E	E												
		B	X	E	E	E	O	E	E	O		E						
		C	X	E	E	E	O	E	E	E	E	E		E				
	Superficie lesionada o afectada	A	X	E	E	E	E	E										
		B	X	E	E	E	E	E	E	O		E						
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
Dispositivo externo de comunicación	Vía sanguínea indirecta	A	X	E	E	E	E											
		B	X	E	E	E	E	E	O			E						
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			
	Tejido, hueso o dentina <sup>g</sup>	A	X	E	E	E	E	E										
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice		Debe decir										Justificación*							
	Sangre en circulación	A	X	E	E	E	E	E					E	E <sup>h</sup>					
		B	X	E	E	E	E	E	E				E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			
	Dispositivos implantables	Tejido o hueso <sup>9</sup>	A	X	E	E	E	E	E										
			B	X	E	E	E	E	E	E				E		E			
			C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			
		Sangre	A	X	E	E	E	E	E					E	E	E			
			B	X	E	E	E	E	E	E				E	E	E			
			C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
<p>A = Contacto menor o igual a 24 horas.            B = Contacto mayor de 24 horas a 30 días.            C = Contacto mayor de 30 días.            X = Información previa necesaria para una evaluación de riesgos.            O = La FDA recomienda criterios de valoración adicional para la evaluación*.            E = Puntos finales que se evaluarán en la evaluación del riesgo (ya sea mediante el uso de datos existentes, pruebas adicionales específicas del punto final o una justificación de por qué la evaluación del punto final no requiere un conjunto de datos adicional).            Si un dispositivo médico se fabrica a partir de materiales novedosos, no utilizado previamente en aplicaciones de dispositivos médicos, y no existen datos toxicológicos en la literatura, adicional, se deben considerar los puntos finales más allá de los marcados "E" en esta tabla. Para dispositivos médicos particulares, existe la posibilidad de que sea apropiado incluir puntos finales adicionales o menos que los indicados*.</p> <p>*Todos los E y O deberían abordarse en la evaluación de la seguridad biológica, ya sea a través del uso de los datos existentes, pruebas adicionales-parámetro</p>																			

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>específico, o una justificación de por qué el punto final no requiere evaluación adicional.</p> <p>a Véase la norma ISO 10993-11, Anexo F</p> <p>b La información obtenida de evaluaciones integrales de implantación que incluyen toxicidad sistémica aguda, toxicidad subaguda, toxicidad subcrónica y/o toxicidad crónica puede ser apropiada si es suficiente. Se incluyen y evalúan animales y puntos de tiempo. No siempre es necesario realizar estudios separados para la toxicidad aguda, subaguda, subcrónica y crónica.</p> <p>c Considerar los sitios de implantación relevantes. Por ejemplo, los dispositivos médicos en contacto con las membranas mucosas intactas deberían estudiarse/considerarse idealmente en contacto con la membrana mucosa intacta.</p> <p>d Si el dispositivo médico puede contener sustancias que se sabe que son cancerígenas, mutagénicas y/o tóxicas para la reproducción, esto debe considerarse en la evaluación de riesgos.</p> <p>e La toxicidad para el desarrollo y la reproducción debe abordarse para materiales novedosos, materiales con una toxicidad para el desarrollo o la reproducción conocida, dispositivos médicos con poblaciones objetivo relevantes (por ejemplo, mujeres embarazadas), y/o dispositivos médicos donde existe la posibilidad de presencia local de materiales del dispositivo en los órganos reproductivos.</p> <p>f Se debe proporcionar información sobre la degradación de todos los dispositivos médicos, componentes de dispositivos médicos o materiales que queden dentro del paciente y que tengan potencial de degradación.</p> <p>g El tejido incluye fluidos tisulares y espacios subcutáneos. Para dispositivos médicos o componentes de lase vía de gases con solo contacto indirecto con el tejido, consulte los estándares específicos del dispositivo para obtener información sobre</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>biocompatibilidad relevante para estos dispositivos médicos. j Para todos los dispositivos médicos utilizados en circuitos extracorpóreos.</p>		
<p><b>ANEXO B. ORIENTACIÓN SOBRE LA REALIZACIÓN DE LA EVALUACIÓN BIOLÓGICA DENTRO DE UN PROCESO DE GESTIÓN DE RIESGOS (INFORMATIVO).</b></p>		
<p><b>B.1 Información de antecedentes</b></p>		
<p><b>B.1.1 General</b></p>		
<p>Este anexo proporciona orientación sobre la realización de la evaluación biológica de dispositivos médicos de acuerdo con los requisitos de este MGA. Aunque este documento proporciona un marco general para la evaluación biológica de dispositivos médicos, una guía más detallada puede ser útil en la aplicación práctica de este MGA. Como resultado, este anexo fue desarrollado para proporcionar dicha orientación a los usuarios. Esta guía se puede utilizar para comprender mejor los requisitos de este documento y para ilustrar algunos de los diversos métodos y enfoques disponibles para cumplir los requisitos.</p>		
<p>La evaluación biológica es una actividad de verificación de diseño que se establece en el contexto de procesos más amplios de gestión de riesgos. Por lo tanto, este anexo incluye orientación sobre la aplicación de este documento en el contexto de los procesos de gestión de riesgos realizados de acuerdo con los requisitos de la norma ISO 14971 (véase el Apéndice V). Este anexo describe conceptos y métodos que pueden considerarse al establecer y mantener un proceso de gestión de riesgos para la evaluación biológica como parte de la evaluación general y el desarrollo de un dispositivo médico.</p>		
<p>A medida que el conocimiento científico avanza nuestra comprensión de los mecanismos básicos de las respuestas tisulares, la forma en que se lleva a cabo la</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>evaluación biológica también puede cambiar, avanzando hacia una evaluación basada en la revisión de datos científicos establecidos relevantes y en la caracterización física y química y las pruebas <i>in vitro</i>, con las pruebas <i>in vivo</i> solo se llevan a cabo cuando se requieren para llenar los vacíos en nuestro entendimiento. Este MGA especifica un marco en el que planificar una evaluación biológica que minimiza el número y la exposición de los animales de prueba al dar preferencia a la identificación de pruebas de constituyentes químicos y modelos <i>in vitro</i> en situaciones donde estos métodos proporcionan información igualmente relevante a la obtenida de modelos <i>in vivo</i>. La selección de qué enfoque(s) son aplicables a un dispositivo médico en particular dependerá de la naturaleza del dispositivo médico, el alcance de los datos científicos relevantes disponibles y la evaluación del riesgo.</p>		
<p>Al juzgar la aplicabilidad de la guía en este anexo, se deben considerar los requisitos regulatorios aplicables y la guía regulatoria.</p>		
<p>Una organización puede incorporar voluntariamente la orientación de este anexo, total o parcialmente, en su proceso de gestión de riesgos.</p>		
<p>La orientación contenida en este anexo puede ser útil como información básica para quienes representan a los evaluadores de procesos de gestión de riesgos, los organismos de evaluación de la conformidad y los organismos de aplicación de la normativa.</p>		
<p><b>B.1.2 Relación con otras normas, documentos de orientación y requisitos reglamentarios.</b></p>		
<p>La relación entre este MGA, este anexo y las normas para la evaluación biológica de dispositivos médicos y la gestión general de riesgos se resume a continuación:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- este anexo proporciona orientación sobre la aplicación de este MGA;</li> </ul>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>- la evaluación biológica es un componente de la gestión de riesgos y este anexo incluye orientación sobre la aplicación de la norma ISO 14971 (véase el <i>apéndice V</i>) a la realización de la evaluación biológica.</p>		
<p>Este anexo no agrega ni modifica los requisitos de este MGA. Este anexo no incluye los requisitos que se utilizarán como base de las actividades de inspección reglamentaria o evaluación de la certificación.</p>		
<p><b>B.2 La evaluación biológica como práctica de gestión de riesgos.</b></p>		
<p><b>B.2.1 General</b></p>		
<p>B.2 y B.3 describen un proceso continuo mediante el cual un fabricante puede identificar los peligros biológicos asociados con los dispositivos médicos, estimar y evaluar los riesgos, controlar estos riesgos y monitorear la efectividad del control. Se debe lograr la protección adecuada del paciente mediante la implementación de un plan de evaluación biológica que incluya, como elemento esencial, la ponderación de los riesgos y beneficios de los dispositivos médicos. El beneficio para el paciente del uso de dispositivos médicos implica la aceptación de riesgos potenciales. Estos riesgos variarán según la naturaleza y el uso previsto del dispositivo médico específico. El nivel de riesgo aceptable para un dispositivo médico específico dependerá del beneficio esperado proporcionado por su uso.</p>		
<p>La consideración del riesgo biológico es solo un aspecto de la evaluación del riesgo de un dispositivo médico, que debe considerar todos los aspectos del riesgo. En algunos casos puede ser específicamente necesario considerar los beneficios relativos de los materiales de diferentes perfiles de seguridad biológica en el contexto de alguna otra característica. Por ejemplo, puede ser posible que el material biológicamente más seguro disponible tenga una resistencia mecánica inaceptable,</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>en cuyo caso sería necesario considerar si un material alternativo más fuerte es de seguridad biológica aceptable. Es fundamental para la realización de la evaluación biológica que se realice como parte del proceso general de gestión de riesgos requerido en el diseño y desarrollo del dispositivo médico.</p>		
<p>La selección de materiales y el análisis de riesgos son componentes integrales del proceso de diseño de dispositivos médicos. La selección de materiales juega un papel crucial en la evaluación de la seguridad biológica y, cuando se aborda de manera sistemática, permite la recopilación de datos relevantes. En línea con las normas ISO 13485 e ISO 14971, los criterios para definir el riesgo biológico aceptable deben establecerse al comienzo del proceso de diseño. Debido a que las variaciones en el material de partida, la formulación y el procesamiento, incluido el embalaje, el transporte y el envejecimiento, podrían afectar la biocompatibilidad del producto final; Estas consideraciones también deben incorporarse a la evaluación de riesgos. La evaluación biológica debe diseñarse y realizarse para demostrar el logro de criterios específicos de seguridad basados en los resultados del análisis de riesgos y/o el historial de uso del mismo material. Esta evaluación es un componente del plan de gestión de riesgos que abarca la identificación de todos los peligros y la estimación de los riesgos asociados. La evaluación adecuada del riesgo requiere la caracterización de los riesgos y exposiciones toxicológicas, así como otras posibles respuestas biológicas a los dispositivos médicos.</p>		
<p>Un componente importante en la identificación de peligros es la caracterización del material (véase el <i>MGA-DM 10993-18</i> y la norma ISO/TR 10993-19). Se pueden identificar los siguientes pasos:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- definir y caracterizar cada material, incluidos los materiales alternativos adecuados;</li> </ul>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
- identificar peligros en materiales, aditivos, coadyuvantes de procesamiento, etc.;		
- identificar el posible efecto del procesamiento posterior (por ejemplo, interacciones químicas entre componentes del material o esterilización del producto final) sobre los productos químicos presentes en el producto final;		
- identificar los productos químicos que podrían liberarse durante el uso del producto (por ejemplo, productos de degradación intermedios o finales de un implante degradable);		
- estimar la exposición (cantidades totales o clínicamente disponibles);		
- revisar la toxicología y otros datos de seguridad biológica (publicados/disponibles).		
La información sobre seguridad biológica a revisar puede incluir:		
- datos toxicológicos sobre materiales/compuestos componentes relevantes;		
- información sobre el uso previo de materiales/compuestos componentes relevantes;		
- datos de pruebas biológicas.		
Los riesgos planteados por los peligros identificados se deben evaluar. En esta etapa, debe ser posible determinar si existe un riesgo toxicológico indebido del material.		
Si se puede concluir a partir de los datos existentes que los riesgos son aceptables, entonces no se necesitan pruebas adicionales para respaldar la seguridad biológica. No se deben realizar pruebas si se considera que los riesgos son inaceptables. Cuando los datos existentes son insuficientes, se debe obtener información adicional. El propósito de las pruebas es obtener datos adicionales que puedan ayudar a llegar a una conclusión. Por lo tanto, la justificación de las pruebas debe basarse en un análisis de los riesgos relevantes que se indican a partir de los datos existentes.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Se deben evaluar los resultados de cualquier prueba. Los informes de prueba deben incluir evidencia descriptiva, una evaluación de los hallazgos y una evaluación cualitativa de su aceptabilidad.</p>		
<p>El evaluador debe determinar si la información disponible es suficiente para cumplir con el propósito de la evaluación de la seguridad biológica y, de ser así, documentar cómo se llegó a la conclusión sobre seguridad, incluida la justificación de las decisiones y el impacto de los resultados de las pruebas y otra información sobre la evaluación.</p>		
<p>La evaluación debe documentarse en un informe que indique la identidad y la importancia de toda la evidencia relevante y resalte la base científica de las conclusiones generales de manera precisa, clara y transparente. Es muy importante que los factores que conducen a la conclusión se discutan a fondo con fundamentos breves y precisos para cada juicio e identificación y discusión de cualquier incertidumbre subyacente a cada decisión.</p>		
<p>Los componentes de la gestión de riesgos se resumen en la <i>figura B.1</i> (tomada de la norma ISO 14971). Los diferentes elementos de un proceso de evaluación biológica pueden considerarse en términos de los elementos del proceso general de gestión de riesgos.</p>		
<p>En resumen, la evaluación biológica debe verse como un elemento de la práctica de gestión de riesgos y, por lo tanto, la realización de una evaluación biológica de un dispositivo médico debe tener como objetivo cumplir con los requisitos de este MGA y los de la norma ISO 14971.</p>		
<p><b>B.2.2 El plan de evaluación biológica.</b></p>		
<p>La norma ISO 14971 requiere que las actividades de gestión de riesgos se planifiquen por adelantado. Dado que la evaluación biológica es una actividad de gestión de riesgos, se requiere un plan de evaluación biológica, y esto forma parte del plan de gestión de riesgos. Se</p>		



*"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>enfatisa que la simple planificación de realizar pruebas contra todos los aspectos de biocompatibilidad identificados en el Anexo A no cumple con los requisitos de la norma ISO 14971 o este MGA. Un ejemplo de cómo se puede aplicar esta guía a un dispositivo médico se puede ver en la norma ISO 18562-1.</p>		
<p>El plan de evaluación biológica debe ser elaborado por un equipo experto y experimentado e incluir como mínimo:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- arreglos para recopilar información aplicable de la literatura publicada (incluidas fuentes de información y estrategias de búsqueda), datos internos y de proveedores y otras fuentes para realizar análisis de riesgos;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- disposiciones para realizar la evaluación, incluido el requisito de cualquier competencia técnica específica relevante para la aplicación específica del dispositivo médico;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- arreglos para la revisión y aprobación del plan como parte del proceso general de control de diseño;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- arreglos para la revisión de las conclusiones finales de la evaluación y la aprobación de cualquier prueba adicional requerida;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- disposiciones para la revisión final y la aprobación de los resultados de la evaluación del riesgo biológico, incluidas las medidas de control de riesgos aplicadas y la documentación de los riesgos residuales y la divulgación de los riesgos residuales a través de medios como el etiquetado del producto.</li> </ul>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>Figura B.1. Una representación esquemática del proceso de gestión de riesgos (tomado de la norma ISO 14971).</i>		
<b>B.3 Orientación sobre gestión de riesgos.</b>		
<b>B.3.1 Evaluación de riesgos</b>		
<b>B.3.1.1 Introducción</b>		
La evaluación de riesgos es la combinación del proceso de análisis de riesgos (en el que se identifican y estiman los riesgos) y el proceso de evaluación de riesgos (en el que se evalúan los riesgos para identificar aquellos que requieren mitigación (control de riesgos)).		
<b>B.3.1.2 Análisis de riesgos</b>		
El análisis de riesgos es el proceso de identificar los peligros específicos y evaluar su importancia. En una evaluación biológica, una consideración importante es la toxicidad potencial de los componentes de los materiales y su ruta de exposición. Otra consideración importante es cómo las propiedades físicas podrían afectar la respuesta biológica. El análisis de riesgos debe realizarse metódicamente mediante la estimación de riesgos de cada material/componente para cada ruta de exposición y efecto toxicológico.		
Por lo tanto, el análisis de riesgos comienza con la identificación y caracterización de los materiales y componentes del dispositivo médico que tienen contacto directo o indirecto con los tejidos. Esto debe hacerse en función de la forma final del dispositivo médico en su estado de fabricación, teniendo en cuenta la presencia de aditivos de fabricación, auxiliares de procesamiento u otros contaminantes potenciales, como residuos de esterilizantes. Se deben considerar los efectos del procesamiento sobre la composición y la química de los materiales (incluidos los efectos a granel y superficiales). En particular, cuando los ingredientes reactivos o peligrosos se han utilizado en la producción, pueden formarse por el procesamiento, almacenamiento o degradación de un material, se debe considerar la posibilidad de la presencia de residuos tóxicos.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
También se debe considerar la posibilidad de interacciones o la introducción de contaminantes de los materiales de embalaje.		
Las propiedades físicas y químicas de los materiales son relevantes para la seguridad biológica y deberán identificarse en esta etapa. Estos pueden incluir uno o más de los siguientes:		
- desgaste, carga, fatiga, por ejemplo, especialmente en dispositivos médicos que soportan carga, tales como prótesis articulares totales y la producción asociada de partículas (que podrían incluir nanomateriales) o degradación de materiales;		
- fricción e irritación asociada, por ejemplo, en aplicaciones como catéteres;		
- interacciones entre combinaciones de materiales (interacciones químicas), por ejemplo, diferente flexibilidad, corrosión galvánica, abrasión;		
- calor (por ejemplo, degradación térmica u otros cambios de material inducidos térmicamente);		
- procesos de fabricación, por ejemplo, las tensiones internas producidas pueden promover el agrietamiento por estrés ambiental, los cambios morfológicos o la degradación;		
- interacciones con el ambiente, por ejemplo, un endoscopio con los ácidos estomacales, los apósitos con un ambiente externo, procesos que involucran luz ultravioleta, detergentes, descontaminación y esterilización;		
- electricidad, por ejemplo, cortocircuitos, degradación, calentamiento, estimulación muscular;		
- posibles interacciones entre componentes;		
- efecto de la forma física, por ejemplo, partículas, que podrían incluir nanomateriales;		
- reprocesamiento;		
- transporte y envejecimiento.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La información de los materiales se puede obtener mediante la revisión de la literatura, los datos del proveedor, los datos internos o la comparación con los productos existentes en el mercado de los que se conocen los procesos y las formulaciones de fabricación siendo los mismos que los del dispositivo médico bajo evaluación.</p>		
<p><b>Nota 1:</b> el Anexo C proporciona orientación sobre la revisión de la literatura.</p>		
<p>La caracterización química debe ser seguida por la consideración de la toxicología de los componentes materiales conocidos. Se debe considerar esta naturaleza específica de los efectos tóxicos y la relación dosis-respuesta.</p>		
<p>El rango de efectos toxicológicos es amplio. El punto 6 y el Anexo A proporcionan orientación sobre los efectos tóxicos relevantes para diferentes rutas de exposición y duraciones.</p>		
<p>Además de la caracterización de extraíbles y lixiviables, se deben considerar las propiedades físicas del dispositivo médico que podrían afectar negativamente la respuesta biológica al dispositivo médico, como la geometría, la rigidez, etc.</p>		
<p><b>Nota 2:</b> para la caracterización y prueba de partículas, los nanomateriales requieren atención específica debido a que se ha demostrado que los materiales con componentes submicrométricos (por ejemplo, nanomateriales), en algunos casos, se comportan de manera diferente que los mismos materiales a escalas más grandes, por lo que la extrapolación de datos de los materiales de mayor tamaño no son adecuados.</p>		
<p><b>B.3.1.3 Estimación de riesgo</b></p>		
<p>Desde una perspectiva de toxicidad química, la estimación del riesgo además de la consideración de la toxicología de los componentes de los materiales identificados también incluye la consideración de la exposición anticipada, por ejemplo, la biodisponibilidad</p>		

*"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de componentes lixiviables o solubles (véase la norma ISO 10993-17). Desde la perspectiva de la propiedad material, la estimación del riesgo también incluye la exposición que podría anticiparse debido al uso del dispositivo médico.</p>		
<p>El riesgo se estima típicamente asignando valores a la probabilidad de ocurrencia de daño y la gravedad de ese daño. En términos toxicológicos generales, la probabilidad se puede estimar a partir del conocimiento de la disponibilidad real de componentes tóxicos y la respuesta a la dosis conocida en los tejidos relevantes. La gravedad se puede evaluar en términos de la naturaleza de la respuesta tóxica. Desde la perspectiva de la propiedad material, la probabilidad puede estimarse a partir de pruebas físicas, por ejemplo, los desechos de desgaste, y la gravedad puede evaluarse en términos de la naturaleza de la respuesta biológica de la literatura o los estudios en animales.</p>		
<p>Si no hay suficiente información disponible de la literatura publicada, datos internos e historia clínica documentada de los dispositivos médicos o materiales en cuestión, la estimación del riesgo puede requerir la realización de una caracterización química o física o pruebas biológicas para estimar o cuantificar los peligros que no pueden determinarse satisfactoriamente a partir del conocimiento previo. Dichas investigaciones deben llevarse a cabo de conformidad con las partes aplicables de la serie de normas ISO 10993 y de la serie de MGA-DM Pruebas de biocompatibilidad.</p>		
<p>La selección de pruebas para propósitos de estimación de riesgos solo puede determinarse después de completar la revisión de los conocimientos existentes, ya que las pruebas deben seleccionarse específicamente para abordar la falta de información identificada en la revisión (véase el Anexo C).</p>		
<p>La cantidad de datos requeridos para el análisis de riesgos y la profundidad del análisis variarán con la</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>finalidad de uso del dispositivo y dependen de la naturaleza y duración del contacto con el tejido. Los requisitos de datos suelen ser menos estrictos para materiales con contacto indirecto con el paciente, dispositivos médicos que solo entran en contacto con la piel intacta y cualquier componente de un dispositivo médico que no entre en contacto directo con los tejidos corporales, líquidos infusibles, membranas mucosas o piel comprometida.</p>		
<p><b>B.3.1.4 Evaluación de riesgos</b></p>		
<p>La evaluación de riesgos se basa en el análisis de riesgos, dando el siguiente paso para evaluar la importancia de los riesgos definidos en el análisis de riesgos e identificando los requisitos y oportunidades para la mitigación (control de riesgos). Debe tenerse en cuenta que para una evaluación completa se debe tener en cuenta todo el dispositivo médico, incluidos todos sus componentes.</p>		
<p>La biocompatibilidad solo puede demostrarse para un material en particular en relación con un conjunto definido de circunstancias, que incluyen la finalidad de uso y los tejidos con los que entra en contacto. Por ejemplo, la consideración de la toxicología de los productos químicos extraíbles/lixiviables debe realizarse en el contexto de las rutas y la duración de la exposición y las implicaciones para la disponibilidad real de posibles sustancias tóxicas. De particular importancia es la consideración de cualquier historial de uso clínico o datos de exposición humana de aplicaciones similares relevantes. Por ejemplo, los estudios clínicos que muestran que un producto final no es irritante podrían ser útiles para justificar la omisión de los estudios de irritación en animales. Sin embargo, los estudios clínicos de un material de implante general podrían no ser suficientes para justificar la omisión de un estudio de implante del producto final, ya que la</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
combinación de materiales podría tener un efecto biológico adverso.		
Para la integridad de la evaluación del riesgo biológico es fundamental que sea realizada por evaluadores con el conocimiento y la experiencia necesarios para determinar la estrategia adecuada para realizarla, con la capacidad de hacer una evaluación rigurosa de los datos disponibles y hacer juicios sólidos sobre requisitos para cualquier prueba adicional. (Véase el punto 8).		
<b>B.3.2 Control de riesgos</b>		
El control de riesgos es el proceso de identificar e implementar medidas para reducir los riesgos. En el contexto de la seguridad biológica, esto puede involucrar actividades tales como la consideración de opciones para cambios de diseño. Los ejemplos de posibles estrategias incluyen:		
- modificación del diseño para evitar rutas de exposición más peligrosas o reducir el tiempo de exposición;		
- modificación del diseño para optimizar las propiedades geométricas de la superficie para minimizar las áreas donde el flujo sanguíneo podría provocar la formación de trombos;		
- modificación del diseño para evitar fallas en los dispositivos médicos (por ejemplo, partículas o delaminación del recubrimiento) que podrían dar lugar a respuestas biológicas adversas;		
- reducción de la toxicidad mediante reformulación o cambio de materiales;		
- cambios en los procesos de producción para reducir o eliminar del proceso residuos peligrosos o aditivos.		
El riesgo también puede controlarse proporcionando datos para permitir una estimación de riesgo más precisa que una basada en los supuestos de incumplimiento del peor de los casos. La elección de las pruebas debe basarse en un análisis de riesgo inicial que		



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>identifique las incertidumbres que deben abordarse y la forma más adecuada de abordarlas. En algunos casos, un riesgo identificado para el que existe cierta incertidumbre puede mitigarse por otros medios que no sean las pruebas (por ejemplo, advertencias o contraindicaciones).</p>		
<p>Si los nuevos riesgos o un mayor nivel de riesgo existente resultan de las medidas de control, es posible que sea necesario volver a realizar algunas pruebas.</p>		
<p>Se enfatiza que la realización de pruebas en animales para la reducción de riesgos solo debe considerarse después de que se hayan agotado todos los cursos de acción alternativos (revisión de conocimientos previos, caracterización química o física, evaluaciones <i>in vitro</i> o medios alternativos de mitigación).</p>		
<p><b>B.3.3 Evaluación de la aceptabilidad del riesgo residual.</b></p>		
<p>Después del análisis y la evaluación de riesgos y la implementación de controles de riesgos, es necesario revisar los hallazgos de estas actividades anteriores y documentar el riesgo residual y decidir sobre cualquier divulgación adicional de dichos riesgos residuales, por ejemplo, a través del etiquetado apropiado, precauciones o advertencias.</p>		
<p><b>B.3.4 Monitoreo post producción</b></p>		
<p>Los procesos de evaluación de riesgos se basan en el juicio humano utilizando la información disponible, complementada con pruebas biológicas cuando sea necesario. Esta evaluación debe actualizarse según sea necesario con nueva información que esté disponible a partir del monitoreo posterior a la comercialización del rendimiento y la seguridad de los dispositivos médicos en el uso clínico real. Este monitoreo debe incluir ambas tendencias en eventos adversos asociados con el dispositivo médico específico en cuestión, además de nueva información que surja en relación con otros dispositivos o materiales médicos similares relevantes.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
El monitoreo también debe incluir una revisión continua de la literatura científica relevante.		
<b>B.4 Orientación sobre aspectos específicos de la evaluación biológica.</b>		
<b>B.4.1 Caracterización del material.</b>		
<b>B.4.1.1 Caracterización química</b>		
Desde una perspectiva práctica, los datos de caracterización química son más útiles en una evaluación biológica cuando:		
- los problemas de naturaleza propietaria pueden resolverse;		
- solo se cambia uno o un pequeño número de componentes químicos en un dispositivo médico;		
- los datos de toxicidad están disponibles para los constituyentes químicos;		
- los estudios de extracción/química analítica se realizan fácilmente.		
<b>B.4.1.2 Uso de datos de caracterización química en una evaluación biológica.</b>		
Hay varias cláusulas/subcláusulas en este MGA que le piden al usuario que realice una caracterización química del dispositivo médico que se somete a la evaluación biológica. Por ejemplo, 5.3 instruye al usuario a tener en cuenta los aditivos previstos, los contaminantes del proceso, los residuos y las sustancias lixiviables por su relevancia para la evaluación biológica general del dispositivo médico. Sin embargo, como cuestión práctica, no se brinda orientación específica sobre cómo tener en cuenta esta información al realizar la evaluación biológica.		
Desde el punto de vista de identificación de peligros, la información sobre los compuestos liberados por el dispositivo médico puede ser útil para seleccionar las pruebas de evaluación biológica apropiadas. Por ejemplo, si se sabe que un compuesto produce efectos nefrotóxicos, se podría prestar especial atención a la respuesta al realizar pruebas de toxicidad aguda o		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>subcrónica como se describe en el <i>MGA-DM 10993-11</i>. Dicha información se puede utilizar para enfocar la estrategia de pruebas biológicas para abordar las pruebas clínicamente más relevantes.</p>		
<p>Los datos de caracterización química también pueden ser útiles para la estimación del riesgo. Si hay datos disponibles sobre la velocidad a la que se libera un compuesto del dispositivo médico en condiciones que simulan el entorno en uso, y si hay suficientes datos disponibles para derivar un umbral toxicológico relevante o un límite químico específico (véase la norma ISO 10993-17, y el <i>MGA-DM 10993-18</i>), entonces es posible comparar la dosis recibida con el umbral o límite relevante para evaluar la probabilidad de efectos adversos.</p>		
<p><b>B.4.1.3 Formulaciones de materiales patentados</b></p>		
<p>Cuando los datos necesarios (por ejemplo, datos de formulación completa) no estén disponibles para un fabricante debido a la confidencialidad de la información patentada, se debe consultar con el proveedor sobre la disponibilidad de las evaluaciones biológicas de materiales que puedan ser relevantes para la aplicación propuesta. En algunos casos, es posible gestionar la confidencialidad de las formulaciones patentadas mediante la presentación de los datos de evaluación biológica a un asesor independiente o agencia reguladora por separado del fabricante (conocida como "archivo maestro" en algunas jurisdicciones). Posteriormente, el fabricante del dispositivo médico puede hacer referencia a estos datos en una presentación reglamentaria y el organismo de evaluación de la conformidad o la agencia reguladora pertinente pueden revisarlos de manera confidencial junto con la revisión de la presentación del dispositivo médico.</p>		
<p><b>B.4.1.4 Caracterización física</b></p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Para partículas y nanomateriales (cuando se usan en dispositivos médicos) es necesaria la caracterización física, como se describe para los nanomateriales en la norma ISO/TR 10993-22. Además, en algunos casos, la forma física (por ejemplo, geometría, tamaño de partícula, porosidad, textura de la superficie) puede tener un efecto sustancial en las interacciones biológicas con el dispositivo médico y puede afectar la seguridad. En tales casos, es importante considerar tales aspectos como parte de la evaluación de riesgos. Si no hay suficientes datos disponibles de la literatura u otras fuentes para estimar los riesgos, entonces es posible que se necesiten más investigaciones utilizando modelos funcionales apropiados u otras investigaciones sobre el efecto de la forma física. Ejemplos incluyen:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- evaluación de la geometría del flujo sanguíneo y la hemocompatibilidad;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- evaluación de la porosidad en el crecimiento del tejido;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- evaluación de la liberación de partículas de desgaste en respuestas tisulares locales y distantes;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- evaluación de la textura de la superficie (topografía) sobre la adhesión celular, la expresión fenotípica y el crecimiento.</li> </ul>		
<p><b>B.4.1.5 Efectos de los procesos de fabricación.</b></p>		
<p>Es importante tener en cuenta el efecto de las condiciones de fabricación en los materiales, así como el uso de aditivos o la presencia de contaminantes. En general, para poder respaldar la seguridad biológica, las pruebas de materiales deberían haberse realizado en muestras de prueba de materiales que se han procesado (incluida la esterilización, si corresponde) de manera equivalente a los materiales incluidos en el dispositivo médico final en cuestión. Cuando existen diferencias en el procesamiento de materiales con respecto al utilizado para producir a los artículos de prueba para generar los datos de prueba, se requiere una justificación de por qué</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>las diferencias no son significativas para la determinación de la seguridad biológica. Los aspectos particulares que deben considerarse incluyen:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- procesos que pueden causar cambios de volumen o de superficie en las propiedades de los materiales, por ejemplo, moldeo, tratamiento de superficies, soldadura o mecanizado;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- aditivos o coadyuvantes de procesamiento previstos, como catalizadores, antioxidantes, pigmentos, tratamientos de superficie y otros;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- contaminantes potenciales del proceso, por ejemplo, agentes de limpieza, desinfección, esterilización, agentes de grabado, agentes de desmoldeo, fluidos de corte y partículas, contaminantes de máquinas tales como lubricantes o residuos de la fabricación de componentes del dispositivo hechos de diferentes materiales;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- degradación durante la fabricación y procesamiento, uso clínico y almacenamiento;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- posibles residuos de procesos de productos químicos y aditivos.</li> </ul>		
<p><b>B.4.2 Recolección de datos existentes</b></p>		
<p>Antes de que se pueda realizar un análisis de datos faltantes, se debe determinar el alcance de los datos relevantes, que incluyen:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- datos toxicológicos sobre materiales componentes o constituyentes u otros compuestos relevantes (Anexo C);</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- datos de seguridad biológica existentes sobre materiales o productos componentes;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- datos sobre antecedentes de uso clínico o exposición humana.</li> </ul>		
<p><b>B.4.3 Consideraciones de prueba del dispositivo</b></p>		
<p><b>B.4.3.1 Enfoques escalonados para pruebas biológicas</b></p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Cuando se determina que es necesario realizar pruebas adicionales para recopilar más datos para respaldar una evaluación de riesgos, se debe adoptar un enfoque escalonado. Las pruebas deben comenzar con la caracterización química y física y las pruebas <i>in vitro</i>. Los resultados de la caracterización y las pruebas <i>in vitro</i> deben revisarse antes de proceder a las pruebas en animales.</p>		
<p><b>B.4.3.2 Cuándo hacer pruebas a largo plazo (estudios de toxicidad crónica, toxicidad reproductiva, degradación y carcinogenicidad)</b></p>		
<p>La necesidad de realizar pruebas a largo plazo requiere una consideración y justificación específicas de acuerdo con la aplicación que se está considerando.</p>		
<p>En las siguientes circunstancias, una evaluación de riesgos realizada correctamente puede proporcionar una justificación para no realizar pruebas a largo plazo, donde la naturaleza y el alcance de la exposición confirman que el paciente está expuesto a niveles muy bajos de sustancias, por debajo de los umbrales toxicológicos relevantes. Los siguientes factores pueden contribuir a una justificación para no realizar pruebas a largo plazo:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- cantidad de exposición (es decir, dispositivo total/masa de material por paciente);</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- tiempo,</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- biodisponibilidad.</li> </ul>		
<p>Es probable que las siguientes situaciones indiquen la necesidad de pruebas a largo plazo:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- la cantidad de material presente y la duración de la exposición indican que los efectos toxicológicos a largo plazo podrían ser motivo de preocupación;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- se sabe que los compuestos constituyentes son tóxicos, o se considera que son tóxicos;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- no hay datos previos suficientes para el material en cuestión (o materiales muy similares) en aplicaciones equivalentes a largo plazo;</li> </ul>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- hay razones químicas específicas, por ejemplo, estructuras moleculares particulares de preocupación, que indican preocupaciones toxicológicas crónicas particulares;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- pruebas de detección a corto plazo (por ejemplo, pruebas de genotoxicidad <i>in vitro</i>), indican potencial de preocupación;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- existen preocupaciones conocidas con respecto a la bioestabilidad para la clase particular de material de interés y no hay suficientes datos de respaldo, por ejemplo, datos de prueba acelerados de un modelo validado relevante para el material específico o formulación bajo consideración.</li> </ul>		
<p>Cabe señalar que hay algunas opciones de prueba controvertidas en el área de pruebas a largo plazo y algunas diferencias internacionales en los requisitos de prueba.</p>		
<p><b>B.4.3.3 pH del sistema <i>in vitro</i> y compensación de osmolalidad para materiales absorbibles</b></p>		
<p>Los materiales poliméricos, metálicos o cerámicos destinados a ser absorbidos <i>in vivo</i> liberarán componentes solubles o productos de degradación. Si la velocidad de liberación de un material es suficientemente rápida, las concentraciones elevadas de uno o más de los productos liberados podrían alterar el pH y/o la osmolalidad de un sistema de prueba <i>in vitro</i>. Dado que la condición <i>in vivo</i> proporciona la presencia combinada de equilibrios de perfusión y carbonato, al evaluar materiales absorbibles intencionalmente es posible que sea necesario ajustar el pH y/o la osmolalidad de un sistema de prueba <i>in vitro</i> para mantener condiciones fisiológicamente relevantes, lo que permite la evaluación para otra causa y proporcionó una justificación científica para los ajustes y el efecto sobre el sistema de prueba <i>in vitro</i>, tal como se realiza sin ajuste de pH u osmolalidad, se documenta en el informe. Los resultados tanto del ensayo estándar como</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
del ensayo ajustado deben compararse, ya que las modificaciones pueden enmascarar consideraciones importantes.		
<b>B.4.4 Evaluación de seguridad biológica.</b>		
<b>B.4.4.1 Uso de datos clínicamente relevantes para una evaluación de riesgos</b>		
Si en la evaluación biológica se determina que el dispositivo médico no tiene la misma composición química, propiedades físicas (por ejemplo, geometría y propiedades de superficie) o contacto corporal que un dispositivo médico existente, la <i>figura 1</i> le indica al usuario que determine si hay suficiente justificación y/o datos clínicamente relevantes (físicos, química y biológica) para una evaluación de riesgos.		
Un juicio sobre si hay suficientes datos clínicamente relevantes para una evaluación de riesgos puede basarse en varios factores, incluido si todos los materiales utilizados en el dispositivo médico tienen un largo historial de uso seguro en la misma aplicación. Cuando los materiales en el dispositivo médico final son químicamente idénticos (teniendo en cuenta tanto la formulación como el procesamiento) a los utilizados en los dispositivos médicos existentes, la naturaleza de la exposición es la misma y la información clínica de los análisis específicos está disponible para las pruebas de biocompatibilidad relevantes, luego Un enfoque basado en la caracterización de materiales para la evaluación de riesgos puede justificarse para evaluar la seguridad biológica.		
<b>Nota:</b> la orientación sobre el uso de datos sobre el historial de uso seguro en aplicaciones médicas se puede encontrar en las directrices de la OCDE y Japón [25] [27].		
<b>B.4.4.2 Lo que constituye "suficientes datos de toxicología" incluyendo la dosis y relevancia de ruta</b>		
Aunque es posible identificar varios compuestos químicos liberados de un dispositivo médico en un		



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>esquema de caracterización química, es probable que los datos de toxicidad no estén disponibles para algunos compuestos por la ruta de exposición clínicamente relevante.</p>		
<p>Aunque hay métodos disponibles para realizar una extrapolación de dosis de ruta a ruta, incluido el modelado de PBPK como se describe en 7.3.2.14, estos enfoques deben usarse con precaución y los efectos de portal de entrada deben tenerse en cuenta.</p>		
<p>Se requiere precaución al interpretar los efectos observados en las pruebas a niveles de dosis muy altos en relación con la exposición real en el uso clínico. De manera similar, es posible que la concentración de la muestra dentro de un sistema de prueba <i>in vitro</i> necesite un ajuste para garantizar que el sistema de prueba sea representativo de las condiciones fisiológicas, especialmente al evaluar materiales absorbibles (véase B.4.3.3 para orientación sobre compensación de pH y osmolalidad para materiales absorbibles).</p>		
<p>En la norma ISO 10993-17 se discuten varios factores que deben considerarse para extrapolar los datos de experimentos con animales a condiciones de uso clínico.</p>		
<p><b>B.4.4.3 Determinación de la aceptabilidad del nivel de lixiviable (límite permitido) de acuerdo con la norma ISO 10993-17</b></p>		
<p>Como se señala en la norma ISO 10993-17, la caracterización del riesgo implica una comparación de la dosis del compuesto recibido por el paciente o el médico con la dosis "segura" o el valor de la ingesta tolerable (TI) para ese compuesto. Si la relación dosis/TI es <math>&gt; 1</math>, entonces hay una mayor probabilidad de que ocurran efectos adversos en el paciente expuesto. Sin embargo, la relación dosis/TI no debe considerarse como un valor de "línea brillante" para determinar la aceptabilidad del nivel del lixiviable. Cuanto mayor es el valor de la relación dosis/TI, mayor es la</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>probabilidad de que ocurran efectos adversos en el paciente; Sin embargo, también es importante tener en cuenta factores tales como la gravedad de los efectos adversos observados en el estudio que sirve de base para la TI, la farmacocinética del compuesto, las condiciones utilizadas para extraer los compuestos del dispositivo médico y si se utilizaron supuestos conservadores para derivar el TI. La norma ISO 10993-17 incluye información sobre el uso clínico del dispositivo médico y la disponibilidad de materiales alternativos para obtener un límite permitido (AL) y evaluar si el nivel de un compuesto lixiviado de un dispositivo médico es aceptable.</p>		
<p><b>B.4.4.4 Umbrales de preocupación toxicológica (TTC)</b></p>		
<p>Cuando se considera la presencia en un material de componentes potencialmente tóxicos que están presentes en bajas concentraciones, y una ingesta tolerable (TI) no puede derivarse de la literatura, se debe considerar el concepto de un "umbral de preocupación toxicológica". Es posible establecer por referencia a los efectos tóxicos conocidos de la sustancia en cuestión, en particular la dosis tóxica, que la sustancia está presente en cantidades suficientemente bajas para no presentar un riesgo significativo.</p>		
<p><b>B.4.4.5 Orientación sobre mezclas en la evaluación de riesgos</b></p>		
<p>La norma ISO 10993-17 señala que los pacientes o los médicos rara vez están expuestos a un solo residuo a la vez. Es más probable que se produzca exposición a múltiples compuestos liberados por el dispositivo médico. Esta coexposición tiene el potencial de aumentar o disminuir la toxicidad de un componente de la mezcla, en comparación de si este compuesto se administra solo.</p>		
<p>La <i>figura 1</i> le indica al usuario considerar si los datos de toxicidad para compuestos individuales son</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>aplicables si el paciente o el médico están expuestos a este compuesto como parte de una mezcla química. Rara vez se dispone de datos sobre el efecto de un compuesto como componente de una mezcla química y este requisito impone un estándar muy alto en el uso de datos de toxicidad para compuestos individuales para la evaluación biológica de dispositivos médicos. Si los compuestos son estructuralmente similares, podrían resultar en un efecto toxicológico aditivo. Para los compuestos que son estructuralmente diferentes, se desconoce si los productos químicos pueden tener un efecto toxicológico aditivo o inhibitorio. Además, los compuestos podrían interactuar químicamente, dando como resultado nuevos productos químicos que podrían introducir riesgos toxicológicos nuevos o similares. Los métodos para abordar la evaluación de riesgos de las mezclas se dan en el Anexo B de la norma ISO 10993-17.</p>		
<p><b>B.4.5 Orientación general</b></p>		
<p><b>B.4.5.1 Cambios que pueden requerir una reevaluación de la seguridad biológica</b></p>		
<p>Las prácticas de diseño de dispositivos médicos convencionales requieren que se revise una evaluación de riesgos cuando se produce un cambio de diseño. Si se modifica el diseño, los cambios realizados en el dispositivo médico podrían alterar el rendimiento biológico del dispositivo médico. Por lo tanto, es importante evaluar el efecto de un cambio. Los riesgos biológicos asociados con un cambio deben ser identificados, evaluados, valorados y controlados. No se deben realizar pruebas si se considera que los riesgos son inaceptables. De lo contrario, se debe obtener información adicional. Las pruebas solo deben realizarse si se considera que pueden ayudar a llegar a una conclusión. Por lo tanto, una justificación para las pruebas debe basarse en un análisis de los riesgos relevantes de los datos existentes.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
Es importante comprender que, aunque los cambios materiales provocan la necesidad de una reevaluación, el alcance de esa reevaluación debe ser apropiada para la naturaleza del cambio y debe centrarse en los materiales específicos modificados, la naturaleza y el uso del dispositivo y las posibles interacciones.		
Si las pruebas se consideran necesarias, se debe utilizar un enfoque escalonado como para las pruebas originales. Las pruebas deben realizarse en la siguiente secuencia:		
1) caracterización física y química;		
2) pruebas <i>in vitro</i> ;		
3) pruebas en animales.		
El paso final de la prueba en animales solo debe llevarse a cabo si las pruebas de caracterización previas y los estudios <i>in vitro</i> no proporcionan información suficiente.		
Los cambios típicos que podrían alterar el rendimiento biológico de un material o dispositivo médico final incluyen, entre otros:		
- procesamiento, por ejemplo, esterilización, limpieza, tratamiento de superficies, soldadura, moldeo por inyección, mecanizado, embalaje primario;		
- fuente de material, por ejemplo, nuevo proveedor, instalación nueva;		
- especificación de material, por ejemplo, tolerancias más amplias, nueva especificación;		
- formulación, por ejemplo, nuevos materiales, nuevos aditivos, cambio de tolerancias;		
- condiciones de almacenamiento, por ejemplo, mayor vida útil, tolerancias más amplias, nuevas condiciones de transporte;		
- entorno biológico (es decir, cambio en el uso clínico).		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
Las propiedades a considerar después de un cambio de material incluyen, pero no se limitan a:		
- composición química, por ejemplo, composición, pureza, perfil lixiviable;		
- propiedades físicas, por ejemplo, morfología, topografía;		
- propiedades mecánicas, por ejemplo, resistencia al desgaste, resistencia;		
- bioestabilidad, estabilidad ambiental y estabilidad química;		
- efectos biológicos de propiedades eléctricas y EMC.		
Los datos de caracterización química se utilizan en la evaluación de riesgos para juzgar la equivalencia, en términos toxicológicos, de un material propuesto a un material clínicamente establecido existente para el mismo tipo de exposición clínica. Los principios para juzgar la equivalencia toxicológica se describen en <i>MGA-DM 10993-18, Anexo C</i> .		
<b>B.4.5.2 Buenas prácticas de laboratorio (BPL).</b>		
Se espera que cualquier prueba para respaldar una evaluación biológica sea una parte integral del sistema de gestión de calidad de un fabricante y, por lo tanto, está sujeta a los mismos requisitos de validación y trazabilidad que cualquier prueba de control de calidad. Es necesario asegurarse de que las conclusiones sobre seguridad en las que se basan las decisiones de desarrollo y comercialización estén bien fundamentadas. Una evaluación de seguridad es tan buena como los datos que la respaldan. Por lo tanto, es necesario verificar la integridad científica de todos los componentes de una evaluación. Los controles de los sistemas de calidad aplicables a las pruebas no clínicas se conocen como buenas prácticas de laboratorio (BPL). Los estudios BPL se llevan a cabo según estándares de calidad definidos en laboratorios acreditados de acuerdo con un esquema gubernamental implementado		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
internacionalmente. Por lo general, los estudios se realizarán bajo un sistema de calidad de laboratorio que cumpla con la norma ISO/IEC 17025 o un estándar equivalente.		
<b>B.4.5.3 Documentación de evaluación de biocompatibilidad</b>		
La documentación para una evaluación de biocompatibilidad debe incluir, en la medida de lo posible y necesario:		
- una descripción general o esquema del dispositivo médico;		
- información cuantitativa sobre la composición/formulaciones del material e información cuantitativa o cualitativa sobre las características físicas de todos los componentes del dispositivo con contacto directo o indirecto como se define en 6.2;		
- descripción de las condiciones de procesamiento que podrían introducir contaminantes de fabricación;		
- una revisión de la toxicidad disponible y los datos de uso previo relevantes para cada componente del dispositivo médico con contacto directo o indirecto con el tejido como se define en 6.2;		
- informes de pruebas biológicas;		
- una evaluación de los datos;		
- una declaración que confirme que el análisis de riesgos y los controles de riesgos se han completado.		
La información recopilada debe incorporarse en la documentación de diseño del dispositivo médico como parte del proceso de control de diseño (por ejemplo, véase la norma ISO 13485: 2016, Cláusula 7). También debe formar parte del archivo de gestión de riesgos (véase la norma ISO 14971: 2007, 2.23). Los estudios clínicos y no clínicos son un aspecto de la verificación y validación del diseño (por ejemplo, véase la norma ISO		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>13485: 2016, 7.3.6 y 7.3.7, respectivamente). Un expediente de diseño de producto que cumpla con los controles de diseño ISO 13485 incluirá requisitos de entrada de diseño claramente especificados (incluidos los requisitos de seguridad biológica) y registros de pruebas no clínicas, investigaciones clínicas y revisiones de diseño que verifiquen que el dispositivo médico tal como está diseñado cumple con estos requisitos.</p>		
<p><b>ANEXO C</b> <b>PROCEDIMIENTO SUGERIDO PARA LA REVISIÓN DE LA LITERATURA (INFORMATIVO)</b></p>		
<p><b>C.1 Introducción</b></p>		
<p>Una revisión y evaluación de la literatura es esencial para la justificación y la planificación de cualquier evaluación biológica de un material o un dispositivo médico. El objetivo de esta revisión es determinar la base científica para la evaluación biológica. También proporciona información esencial para la evaluación de riesgos/beneficios y el logro de una conducta ética en la evaluación prevista como exige el MGA-DM 10993-2.</p>		
<p><i>Nota:</i> la revisión de la literatura puede ser útil para evaluar si los datos pertinentes disponibles en la literatura son suficientes para demostrar la seguridad biológica del dispositivo en cuestión, sin la necesidad de generar más datos a partir de pruebas reales o para concluir que los datos disponibles no son suficientes.</p>		
<p>Realizar una revisión de la literatura científica es una actividad que debe realizarse con rigor y objetividad, y debe permitir verificación por parte de terceros.</p>		
<p><b>C.2 Metodología</b></p>		
<p><b>C.2.1 General</b></p>		
<p>Antes de realizar la revisión de la literatura, debe ser establecido un plan para la identificación, selección, comparación y revisión de todos los estudios/datos</p>		

*"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"*

Dice	Debe decir	Justificación*
disponibles. Este plan debe ser documentado y basado preferentemente en la práctica reconocida para la revisión sistemática de la literatura científica.		
<b>C.2.2 Objetivo(s)</b>		
El(los) objetivo(s) de la revisión de la literatura debe estar claramente definido. Los tipos de estudios que son relevantes para estos objetivos deben especificarse, teniendo en cuenta todo conocimiento bien establecido del material o dispositivo médico.		
<b>C.2.3 Criterios de selección de documentos</b>		
Los criterios de selección o exclusión de datos deben ser definidos con una justificación adecuada. Los datos publicados deben ser tomados de publicaciones científicas reconocidas. Todos los datos relevantes disponibles no publicados, también deben tenerse en cuenta a fin de evitar un sesgo de publicación. Todos los datos deben estar referenciados.		
La revisión de la literatura debe indicar las fuentes de literatura y datos, y el alcance de las búsquedas de bases de datos u otras recopilaciones de información.		
<b>C.2.4 Evaluación de los documentos</b>		
Una revisión de la literatura debe valorar claramente la calidad de los documentos y el grado en que la literatura se refiere a las características específicas y detalles del material o dispositivo en cuestión, teniendo en cuenta el uso previsto del producto.		
Se debe ser considerar:		
a) similitud del dispositivo en los documentos seleccionados al dispositivo en cuestión basado en la tecnología, rendimiento crítico, diseño y principios de operación, de modo que la aplicabilidad de la literatura se pueda evaluar;		
b) la relevancia de los animales experimentales particulares utilizados en los estudios seleccionados para la evaluación biológica del dispositivo en cuestión;		



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
c) condiciones de uso del material o dispositivo en los documentos seleccionados y el uso previsto del dispositivo en cuestión.		
<b>C.2.5 Evaluación crítica de la literatura</b>		
La revisión de la literatura debe hacer una evaluación de la importancia y el peso de los estudios de diseños diferentes y entre datos publicados y no publicados. Si los datos no publicados se incluyen en la evaluación, la revisión de la literatura necesitará identificar el significado de estos.		
Los factores incluyen:		
- si las conclusiones del autor son corroboradas por los datos disponibles;		
- si la literatura refleja la práctica médica actual y el estado de las tecnologías más avanzadas;		
- si las referencias son tomadas de publicaciones científicas reconocidas y si han sido o no reportadas en revistas evaluadas por expertos;		
- la medida en que la literatura publicada es el resultado de un estudio(s) que han seguido principios científicos.		
La revisión de la literatura debe contener una evaluación crítica de la literatura. Después de que se obtengan y evalúen los documentos, los criterios de selección que son aplicados y la exclusión de cualquier documento de esta evaluación crítica debe ser justificado. Una revisión está completa cuando está relacionada con el dispositivo médico en cuestión y con su finalidad de uso, se debe realizar un informe de la revisión, consistiendo en:		
- una breve descripción del material o dispositivo médico incluyendo su finalidad de uso;		
- un análisis de toda la bibliografía seleccionada y los datos, tanto favorables como desfavorables;		
- una evaluación crítica de los peligros, riesgos asociados y medidas de seguridad adecuadas;		

*"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- una descripción de los métodos de ponderación de los diferentes papeles; se debe prestar especial atención a circunstancias en las que se repitan las publicaciones de los mismos autores, con el fin de evitar la excesiva ponderación de múltiples publicaciones de las mismas pruebas;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- una lista de publicaciones apropiada con referencias cruzadas en la evaluación;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- una conclusión con una justificación, incluida una evaluación de cualquier probable beneficio para la salud del uso del producto indicado por el fabricante, frente a los riesgos probables de lesión o enfermedad de dicho uso, teniendo en cuenta el "estado de la técnica"; las conclusiones deben dejar claro cómo se han cumplido los objetivos de la revisión de la literatura y determinar cualquier deficiencia en la evidencia necesaria para cubrir todos los aspectos pertinentes de la seguridad y el rendimiento (si se consideran necesarias pruebas reales, la conclusión también debe dar detalles sobre los objetivos pertinentes y el diseño de tales pruebas, basado en los resultados de la revisión de la literatura);</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- la(s) firma(s) del(los) evaluador(es) y la fecha</li> </ul>		
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>		
[1] ISO 7405, Dentistry — Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry		
[2] ISO 9000, Quality management systems — Fundamentals and vocabulary		
[3] ISO 9001, Quality management systems — Requirements		
[4] ISO 9004, Managing for the sustained success of an organization — A quality management approach		
[5] ISO/TR 10993-22, Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials		

*"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"*

Dice	Debe decir	Justificación*
[6] ISO/TR 10993-33, Biological evaluation of medical devices — Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity — Supplement to ISO 10993-3		
[7] ISO 13485:2016, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes		
[8] ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories		
[9] ISO 18562 (all parts), Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications		
[10] Previews B.I.O.S.I.S. Ovid Technologies, Inc, available at: <a href="https://www.ovid.com/">https://www.ovid.com/</a>		
[11] Guideline on the limits of genotoxic impurities, European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), available at: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf</a>		
[12] Black, J., Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility, CRC Press, 2006		
[13] Boutrand J. ed. Biocompatibility and Performance of Medical Devices. Woodhead Publishing, 2012		
[14] Bush R.B. A Bibliography of Monographic Works on Biomaterials and Biocompatibility; Update II. J. Biomed. Mater. Res. 1999, 48 pp. 335–341 [Appl Biomater]		
[15] Tinkler J.J.B. Biological Safety and European Medical Device Regulations. Quality First International Press, London, 2000		
[16] Williams D.F. Fundamental aspects of biocompatibility. Biocompatibility. 1 CRC. 1980		
[17] Williams D.F. Definitions in Biomaterials. Progress in Biomedical Engineering. 1987, 4 pp. 1–72		
[18] EMBASE. Elsevier B.V., available at: <a href="https://www.embase.com/">https://www.embase.com/</a>		

*"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"*

Dice	Debe decir	Justificación*
[19] IPCS. World Health Organization, available at: <a href="https://www.who.int/ipcs/en/">https://www.who.int/ipcs/en/</a>		
[20] IRIS. U.S. Environmental Protection Agency, available at: <a href="https://www.epa.gov/IRIS/">https://www.epa.gov/IRIS/</a>		
[21] PubMed. U.S. National Library of Medicine, available at: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>		
[22] SciFinder, American Chemical Society, available at: <a href="https://www.cas.org/SCIFINDER/SCHOLAR/index.html">https://www.cas.org/SCIFINDER/SCHOLAR/index.html</a>		
[23] SciSearch® - A Cited Reference Science Database, Dialog, LLC, available at: <a href="https://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0034.html">https://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0034.html</a>		
[24] Toxnet. U.S. National Library of Medicine, available at: <a href="https://toxnet.nlm.nih.gov">https://toxnet.nlm.nih.gov</a>		
[25] ToxGuides. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR), available at: <a href="https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/index.asp">https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/index.asp</a>		
[26] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals — Section 4: Health Effects		
[27] Japan, Good Laboratory Practice for Preclinical Biological Tests of Medical devices; MHLW Ordinance No. 37 and No. 115 (03-23-2005 and 06-13-2008, respectively)		
[28] Japan (bilingual in Japanese and English): Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices, YAKUJI NIPPO, Ltd. Tokyo, 2012		
[29] USA. GLP reference in the Federal Register		
[30] Use of International Standard. ISO 10993-1, "Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process — Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, June 16, 2016, available at: <a href="https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf">https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf</a>		

*"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>[31] ICH Q3A Impurities in New Drug Substances, available at: <a href="https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf">https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf</a></p>		
<p>[32] ICH Q3B Impurities in New Drug Products, available at: <a href="https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf">https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf</a></p>		
<p>[33] ICH Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents, available at: <a href="https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C_R6_Step_4.pdf">https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C_R6_Step_4.pdf</a></p>		
<p>[34] ICH Q3D Impurities: Guidelines for Elemental Impurities, available at: <a href="https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf">https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf</a></p>		
<p>[35] ICH M7 ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK. available at: <a href="https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf">https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf</a></p>		

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