

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

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 mayo y hasta el 30 de junio de 2020, 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.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
MGA-DM 10993-6. PRUEBAS DE BIOCOMPATIBILIDAD. PRUEBAS DE EFECTOS LOCALES DESPUÉS DE LA IMPLANTACIÓN (INFORMATIVO).		
1. ALCANCE		
Este método general de análisis especifica los métodos de prueba para la evaluación de los efectos locales después de la implantación de biomateriales destinados a ser usados en dispositivos médicos.		
Esta parte de la serie de Pruebas de biocompatibilidad aplica para materiales que son:		
sólidos y no absorbibles,		
no sólidos, como materiales porosos, líquidos, geles, pastas y partículas, y		
degradables y/o absorbibles, que pueden ser sólidos o no sólidos.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
La muestra de prueba se implanta en el sitio y especie animal apropiados para la evaluación de la seguridad biológica del material. Estas pruebas de implantación no están destinadas a evaluar o determinar el funcionamiento de la muestra de prueba en términos de carga mecánica o funcional. Esta parte de la serie de Pruebas de biocompatibilidad también se puede aplicar a dispositivos médicos que están destinados a ser utilizados tópicamente en indicaciones clínicas donde la superficie o el revestimiento podrían haberse roto, para evaluar las respuestas locales de los tejidos.		
Los efectos locales se evalúan mediante una comparación de la respuesta tisular causada por una muestra de prueba con la causada por los materiales de control utilizados en dispositivos médicos cuyas características de aceptabilidad clínica y biocompatibilidad se han establecido previamente. El objetivo de los métodos de prueba es caracterizar la historia y la evolución de la respuesta del tejido después la implantación de un dispositivo médico o biomaterial, incluida la integración final, absorción o degradación del material. En particular para materiales degradables o absorbibles, se deben determinar las características de degradación del material y la respuesta tisular resultante.		
Esta parte de la serie de Pruebas de Biocompatibilidad no trata la toxicidad sistémica, carcinogenicidad, teratogenicidad o mutagenicidad.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Sin embargo, los estudios de implantación a largo plazo destinados a la evaluación de los efectos biológicos locales podrían proporcionar información sobre algunas de estas propiedades. Los estudios de toxicidad sistémica realizados por implantación pueden satisfacer los requisitos de esta parte de la serie de Pruebas de Biocompatibilidad. Cuando se realizan estudios combinados para evaluar los efectos locales y los efectos sistémicos, deberá cumplir los requisitos establecidos para ambos.		
2. REFERENCIAS NORMATIVAS		
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 general de análisis:		
<i>MGA-DM 10993-1. Pruebas de biocompatibilidad. Evaluación biológica de dispositivos médicos. Evaluación y pruebas dentro de un proceso de gestión de riesgos (informativo).</i>		
<i>MGA-DM 10993-2. Pruebas de biocompatibilidad. Requerimientos de bienestar animal (informativo).</i>		
<i>MGA-DM 10993-4. Pruebas de biocompatibilidad. Selección para interacciones con sangre (informativo).</i>		
<i>MGA-DM 10993-12. Pruebas de biocompatibilidad. Preparación de muestras y materiales de referencia (informativo).</i>		
<i>ISO 10993-16, Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 16: Diseño de estudio toxicocinético para productos de degradación y lixiviables.</i>		
3. TÉRMINOS Y DEFINICIONES		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Para los propósitos de este método general de análisis, las definiciones proporcionadas en los métodos generales de análisis MGA-DM 10993-1, MGA-DM 10993-2, MGA-DM 10993-12, y en la norma ISO 10993-16, así como las siguientes, aplican.		
Absorber/absorción , a la acción de un material o sustancia no endógena (extraña), o sus productos de descomposición que pasan o son incorporados por células y/o tejidos a lo largo del tiempo.		
Biomaterial . Material o sustancia destinada a interactuar con sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo.		
Degradar . Descomponer física, metabólica y/o químicamente un material o sustancia.		
Degradación . Descomposición de un material.		
Producto de degradación . Cualquier subproducto intermedio o final que resulte de la descomposición física, metabólica y/o química de un material o sustancia.		
4. DISPOSICIONES COMUNES PARA LOS MÉTODOS DE PRUEBA DE IMPLANTACIÓN.		
4.1 General		
Es importante planificar el estudio con suficiente detalle para que toda la información relevante se pueda extraer de cada estudio, así como de cada uso de animal y (véanse los MGA-DM 10993-2, MGA-DM 10993-11 y la norma ISO 10993-16).		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Realizar todos los estudios con animales en una instalación aprobada por una organización reconocida a nivel nacional y de acuerdo con todas las regulaciones apropiadas que se ocupan del bienestar de los animales de laboratorio para cumplir con los requisitos del MGA-DM 10993-2. Realizar estos estudios bajo buenas prácticas de laboratorio u otros sistemas reconocidos de garantía de calidad.		
Las disposiciones de esta sección se aplicarán a los métodos de prueba especificados en el Anexo A, Anexo B, Anexo C y Anexo D.		
4.2 Preparación de muestras para implantación.		
4.2.1 La muestra de prueba y la preparación del material de referencia o control deben cumplir con el MGA-DM 10993-12. Documentar y justificar el tamaño y la forma del implante. Las muestras de prueba para varios sitios de implantes se describen en los Anexos A, B, C y D. Las características físicas (como forma, densidad, dureza y superficie) pueden influir en el carácter de la respuesta del tejido al material de prueba, registrar y tomar en cuenta cuando se caracteriza la respuesta. Los artículos de control deben coincidir lo más posible a las características físicas.		
4.2.2 Cada implante se debe de fabricar, procesar, limpiar de contaminantes y esterilizar mediante el método previsto para el producto final, esto se debe confirmar en la documentación del estudio. Después de la preparación final y la esterilización, las muestras de implante se deben manipular		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
asépticamente y de tal manera que se asegure de que no se dañen o contaminen de ninguna manera antes o durante la implantación.		
4.2.3 Para los materiales utilizados como andamios para dispositivos médicos diseñados con tejidos, puede ser apropiado no usar la preparación final previamente poblada con células y/o proteínas, la reacción inmune del animal a los componentes celulares/protéicos de tales productos puede interferir con la respuesta tisular local resultante, lo que dificulta su interpretación.		
4.2.4 Para materiales compuestos (por ejemplo, cementos óseos, materiales dentales), los componentes se pueden mezclar antes de usar y dejar fraguar antes de la implantación. Para materiales multicomponentes diseñados para ser curados antes de la colocación, los componentes se pueden mezclar antes de usar y dejar fraguar antes de la implantación. Sin embargo, los materiales que están diseñados para polimerizar <i>in situ</i> (por ejemplo, cementos óseos, materiales dentales) se introducirán de tal manera que ocurra la polimerización <i>in situ</i> . Documentar y justificar el procedimiento utilizado.		
4.2.5 Los materiales no sólidos, así como los polvos) pueden estar contenidos en tubos cilíndricos de extremo abierto con el fin de probar los efectos locales después de la implantación (véase el MGA-DM 10993-12 para la selección de materiales para tubos). Preparar el material de prueba de acuerdo con las instrucciones del fabricante e insertar el		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
material en el tubo hasta que esté nivelado con el extremo, teniendo cuidado de no contaminar la superficie externa del tubo con el material de prueba. Si se produce contaminación, no implantar la muestra. Evitar que quede aire atrapado en el tubo y asegúrese de que las superficies finales del material insertado en el tubo y los extremos del tubo sean lisas.		
Los tubos de polietileno (PE), polipropileno (PP) o politetrafluoroetileno (PTFE) se usan comúnmente para este propósito. Los tubos de PE se pueden deformar en autoclave.		
4.2.6 La evaluación se realiza comparando la reacción del tejido con la de una muestra/material similar cuyas características de aceptabilidad clínica y biocompatibilidad se hayan establecido.		
Nota: para obtener más orientación, véase el MGA-DM 10993-12.		
4.2.7 Las características físicas, como la forma, y especialmente la condición de la superficie de los controles, deben ser tan similares a las de las muestras de prueba de implantes como sea práctico, explicando y justificando cualquier desviación. Cuando el material de prueba está contenido en un tubo, el control debe ser del mismo material que el tubo y tener el mismo diámetro que el diámetro exterior del tubo. Documentar y justificar la elección de la barra o tubo.		
4.2.8 Para estudios de implantación, documentar la cantidad o el tamaño del artículo de prueba y control.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
4.3 Diseño del estudio		
Para los dispositivos que se componen de dos o más materiales diferentes, los artículos de prueba deben tener una composición similar o se pueden necesitar múltiples implantes, p. Ej. Si un dispositivo está hecho de HDPE y titanio, el artículo de prueba debe estar hecho de HDPE y titanio.		
5 MÉTODOS DE PRUEBA, ASPECTOS GENERALES.		
5.1 Tejido y sitio de implantación		
5.1.1 Implantar la muestra de prueba en los tejidos más relevantes para el uso clínico previsto del material. Documentar la justificación para la elección de la cantidad de muestras, tejidos y sitios de implantación. Los métodos de prueba para varios sitios de implantación se dan en los Anexos A, B, C y D. Si se eligen otros sitios de implantación, los principios científicos generales detrás de los métodos de prueba descritos en los Anexos A, B, C y D se seguirán cumpliendo y se proporcionará la justificación.		
Nota: para algunos dispositivos médicos, existen normas específicas que prescriben estudios de implantes específicos para evaluar las respuestas locales del tejido, por ejemplo, implante de lente intraocular [47] y pruebas de uso dental [12]. Estos estudios se pueden utilizar para satisfacer los requisitos de este método general de análisis.		
5.1.2 Para materiales absorbibles, marcar el sitio de implantación de manera adecuada para la		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
identificación del sitio al final de los períodos de tiempo designados. El uso de un marcador de piel permanente no invasivo y/o una plantilla que marque la colocación de la muestra se recomienda solo para intervalos de estudio a corto plazo. En la mayoría de las circunstancias, se puede usar un marcador de ubicación compuesto por un control negativo no absorbible apropiado (por ejemplo, HDPE de 1 x 2 x 5 mm, sutura quirúrgica no absorbible de Polipropileno (PP), banda dorada, clips) para identificar la ubicación del sitio del implante. Estos marcadores de ubicación pueden eliminarse sin inducir artefactos a la interfaz del artículo de prueba del tejido antes del procesamiento histológico.		
Excepcionalmente, se puede usar un procedimiento quirúrgico simulado para evaluar el impacto del procedimiento en el tejido involucrado; en estos casos, se proporcionará la justificación específica.		
5.2 Animales		
5.2.1 Todos los aspectos del cuidado y alojamiento de los animales deben cumplir con el <i>MGA-DM 10993-2</i> . En general, es preferible utilizar animales de laboratorio pequeños como ratones, ratas, hámsteres o conejos.		
5.2.2 El uso de animales más grandes puede justificarse con base en consideraciones científicas especiales del biomaterial particular en estudio, o si es necesario para acomodar el tamaño del implante, con pruebas de dispositivos completos.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
5.2.3 Seleccionar una especie animal de acuerdo con los principios establecidos en MGA-DM 10993-2, teniendo en cuenta el tamaño de las muestras de prueba de implante, el número de implantes por animal, la duración prevista de la prueba en relación con la esperanza de vida de los animales, así como las diferencias potenciales de especies con respecto a la respuesta biológica.		
5.2.4 Para pruebas a corto plazo, se usan comúnmente animales como roedores o conejos. Para las pruebas a largo plazo, son adecuados animales como roedores, conejos, perros, ovejas, cabras, cerdos y otros animales con una esperanza de vida relativamente larga.		
5.2.5 Antes de comenzar un estudio en animales con materiales degradables, se debe considerar la información relevante de los estudios de degradación <i>in vitro</i> . Para los materiales absorbibles, se puede considerar un estudio piloto en roedores para determinar la velocidad de degradación esperada antes de emprender estudios en animales más grandes.		
5.2.6 Implantar las muestras de materiales de prueba y control de referencia en las mismas condiciones en animales de la misma especie y estirpe, edad, sexo y en los sitios anatómicos correspondientes. El número y el tamaño de los implantes insertados en un animal depende del tamaño de la especie y la ubicación anatómica. Siempre que sea posible hay que implantar en el		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
mismo animal, el control de referencia y las muestras de prueba.		
5.2.7 Sin embargo, cuando se realiza un estudio de neuroimplantación (véase el Anexo D) o cuando se investigan los efectos locales después de la implantación como parte de un estudio de toxicidad sistémica por implantación, no colocar en el mismo animal las muestras de control y prueba.		
5.3 Períodos de prueba		
5.3.1 El período de prueba se determinará según el tiempo probable de exposición clínica o se continuará hasta o más allá cuando se haya alcanzado un estado estable con respecto a la respuesta biológica. Explicar y justificar los puntos de tiempo seleccionados.		
5.3.2 Para materiales no absorbibles, las respuestas a corto plazo se evalúan normalmente de 1 a 4 semanas y las respuestas a largo plazo en pruebas que exceden las 12 semanas. La respuesta biológica local a los materiales implantados depende tanto de las propiedades de los materiales como de la respuesta al trauma asociado de la cirugía. La configuración del tejido en los alrededores de un implante cambia con el tiempo transcurrido después de la cirugía. Durante las dos primeras semanas después de la implantación, la reacción debida al procedimiento quirúrgico en sí mismo puede ser difícil de distinguir de la reacción tisular provocada por el implante. En los músculos y el tejido conectivo, dependiendo de la especie y la gravedad del trauma quirúrgico, se observa un		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
estado estacionario en la población celular después de 9 a 12 semanas. La implantación en el tejido óseo puede necesitar períodos de observación más largos antes de alcanzar un estado estacionario.		
5.3.3 Para materiales absorbibles, se debe relacionar el período de prueba con el tiempo de degradación estimado del producto de prueba en un sitio de implantación clínicamente relevante. Al determinar los puntos de tiempo para la evaluación de la muestra, se realizará una estimación del tiempo de degradación. Esto puede lograrse <i>in vitro</i> mediante estudios de degradación acelerada o en tiempo real o, en determinadas circunstancias, mediante modelado matemático. En general, la duración del estudio debe extenderse hasta o más allá del punto de absorción completa. El período de evaluación para materiales absorbibles dependerá en parte de la velocidad de degradación de los materiales. Los intervalos de estudio deben abarcar una parte significativa del marco de tiempo de degradación para el implante e incluir, como mínimo, los siguientes puntos de tiempo:		
a) marco de tiempo temprano (donde no hay degradación mínima). Para los materiales absorbibles, usar un intervalo de estudio de entre 1 y 2 semanas después de la implantación para evaluar la respuesta tisular temprana		
b) marco de tiempo medio (cuando se produce la degradación). Los intervalos de estudio posteriores para dispositivos absorbibles deben guiarse por el perfil de degradación del material absorbible		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
específico. El intervalo objetivo debe permitir la evaluación de la respuesta histológica cuando se espera que la respuesta del tejido sea más pronunciada (por ejemplo, es probable que ocurra una interrupción estructural sustancial y/o fragmentación del dispositivo). Los implantes con perfiles de degradación a más largo plazo pueden requerir múltiples puntos de tiempo de evaluación, con intervalos dirigidos de acuerdo con el patrón de degradación esperado.		
Cuando se implanta un dispositivo con múltiples materiales con diferentes tasas de absorción, incluir intervalos de implante que reflejen el perfil de degradación de esos componentes		
c) marco de tiempo tardío (cuando el implante es esencialmente absorbido): este intervalo está dirigido a observar cuándo quedan cantidades mínimas del componente absorbible en el sitio del implante.		
La evaluación macroscópica y microscópica después de la absorción completa del implante es altamente deseable. Sin embargo, en ausencia de una absorción completa, los datos generales recopilados deberían ser suficientes para permitir la caracterización de los efectos locales después de la implantación si:		
- la respuesta, estructura y función del tejido afectado han alcanzado una condición aceptable de estado estable, y		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
- el material absorbible y/o sus productos de degradación se encuentran en un estado de presencia visual limitada identificable.		
Nota: la degradación <i>in vivo</i> puede ocurrir durante un largo período de tiempo, a veces más de un año. Los animales adicionales para extender el período de observación (grupo de intervalos "por determinar") pueden ser beneficiosos si el implante no se ha absorbido completamente dentro del período de tiempo de investigación esperado y no se puede observar microscópicamente.		
En aquellas situaciones en las que el material no se absorbe por completo dentro del período de tiempo tardío, incluir una justificación científica apropiada para finalizar el estudio e informar el porcentaje estimado (%) del material absorbible restante.		
Se recomiendan estudios a largo plazo que abarquen una parte significativa del tiempo de degradación del implante. La implantación de material previamente degradado <i>in vitro</i> (por ejemplo, hasta un 50 % de pérdida de peso o un 50 % de pérdida de resistencia mecánica) puede considerarse caso por caso para observar más rápidamente los eventos de etapa tardía después de la implantación. Sin embargo, estos estudios no reemplazan los estudios que caracterizan el perfil de degradación <i>in vivo</i> en tiempo real del dispositivo absorbible.		
5.3.4 La caracterización del proceso de degradación de un dispositivo absorbible puede no ser aplicable a la evaluación de los efectos locales del mismo		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
material absorbible cuando se usa en combinación: con un fármaco como vehículo para la liberación del fármaco, un andamio para productos médicos diseñados con tejidos, o recubrimiento superficial para implantes no absorbibles. Dado que las combinaciones de dispositivos con medicamentos y/o células pueden introducir nuevos problemas, consultar a las autoridades reguladoras correspondientes sobre los diseños de estudio para productos de combinación absorbibles.		
5.3.5 Aunque esta parte del MGA-DM 10993 no aborda los problemas de toxicidad sistémica que figuran en <i>MGA-DM 10993-11</i> , se recomienda que la información requerida para cumplir con esta parte del MGA-DM 10993-6 se obtenga de cualquier estudio de toxicidad sistémica que utilice implantación.		
5.3.6 Para estudios a largo plazo, los períodos de observación generalmente aceptados para biomateriales no absorbibles se dan en la <i>tabla 1</i> . Sacrificarse humanamente a los animales en cada punto de tiempo, de acuerdo con el <i>MGA-DM 10993-2</i> así como la regulación nacional aplicable. La recolección en serie bajo anestesia general con recuperación puede ser aceptable en circunstancias especiales, que deberán documentarse y justificarse.		
<i>Tabla 1.</i> Posibles períodos de prueba para la implantación a largo plazo de biomateriales		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir					Justificación*
	Especies	Período de implantación en semanas ^a				
		13	26	52	78	104
	Ratones	x	x	x	—	—
	Ratas	x	x	x	—	—
	Conejillos de indias	x	x	x	—	—
	Conejos	x	x	x	x	x
	Perros	x	x	x	x	x
	Ovejas	x	x	x	x	x
	Cabras	x	x	x	x	x
	Cerdos	x	x	x	x	x
^a Estos períodos de implantación se usan comúnmente; sin embargo, otros períodos pueden ser aplicables en función de las características específicas del material de prueba. Dependiendo del uso previsto del material de prueba, no todos los períodos de implantación pueden ser necesarios.						
5.4 CIRUGÍA Y CONDICIONES DE PRUEBA						
5.4.1 Realizar la cirugía bajo anestesia general. Si se usa otro tipo de anestesia, justificar y cumplir con el MGA-DM 10993-2. Los procedimientos específicos de inserción o implantación para la implantación subcutánea, intramuscular, ósea o neural se describen en los Anexos A, B, C y D, respectivamente.						

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
5.4.2 El número de implantes por animal y el número de animales por período de observación se describen en los <i>Anexos A, B, C y D</i> . Se implantará un número suficiente de muestras de prueba y control para asegurar que el número final de las muestras a evaluar dará resultados válidos.		
5.4.3 La técnica quirúrgica puede influir profundamente en el resultado de cualquier procedimiento de implantación. Llevar a cabo la cirugía en condiciones asépticas y de manera que se minimice el trauma en el sitio del implante. Retirar el vello del área quirúrgica recortando, afeitando o por otros medios mecánicos. Desinfectar el área expuesta de la piel con un antiséptico apropiado. Asegurar que los implantes o las superficies de la herida no entren en contacto con el cabello. Después de la cirugía, cerrar la herida utilizando suturas o clips para heridas, tomando precauciones para mantener condiciones asépticas. Justificar el uso de antibióticos.		
5.4.4 Observar y registrar a intervalos regulares la salud de los animales durante el estudio. Después de la cirugía, observar a cada animal a intervalos apropiados durante el período de prueba, y registrar los hallazgos anormales, incluidas las anomalías locales, sistémicas y de comportamiento, y su influencia potencial en los resultados obtenidos descritos en los informes de prueba.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
5.4.5 Tomar a intervalos apropiados las mediciones de masa corporal. El uso de analgésicos postoperatorios cumple con los requisitos del MGA-DM 10993-2.		
5.4.6 Al final del período experimental, sacrificar a los animales con una sobredosis de anestesia o por algún otro método humano de acuerdo con los principios establecidos en el MGA-DM 10993-2.		
5.5 EVALUACIÓN		
5.5.1 General		
Evaluar la respuesta biológica y documentar las respuestas macroscópicas e histopatológicas en función del tiempo. Comparar las respuestas en la muestra de prueba con las respuestas obtenidas en la muestra de control o sitios de cirugía simulada.		
Nota: los ejemplos de sistemas de clasificación se dan en el Anexo E y en la bibliografía.		
Realizar la comparación de los implantes de control y prueba en ubicaciones equivalentes con respecto a cada implante, de modo que el efecto del movimiento relativo entre el tejido y el implante sea mínimo.		
Para una muestra cilíndrica, esta región está a medio camino entre sus extremos. Con los implantes cilíndricos ranurados, las porciones centrales entre las ranuras, así como las superficies planas del extremo superior del implante son adecuadas para la evaluación.		
Para cada uno de los intervalos de implante, evaluar un número suficiente de muestras como		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
se define en los <i>Anexos A, B, C y D</i> . Obtener estas muestras de al menos tres animales diferentes.		
En circunstancias excepcionales, donde haya menos de la cantidad original de sitios implantados disponibles para evaluación, o en casos de pérdida de animales, el patólogo evaluador puede determinar si la cantidad de sitios es uniforme en su respuesta, de modo que se pueda realizar una evaluación general precisa.		
5.5.2 Evaluación macroscópica		
Examinar cada sitio de implante para detectar alteraciones de la estructura normal. Esto incluye la evaluación de los ganglios linfáticos regionales que drenan [32]. Se recomienda el uso de una lente con bajo aumento. Registrar la naturaleza y el alcance de cualquier reacción tisular observada, como hematoma, edema, encapsulación y/o hallazgos brutos adicionales. Registrar la presencia, la forma y la ubicación del implante, incluidos los posibles restos de materiales degradables. El uso de la fotografía macro en color puede ser útil para la documentación.		
Además de la inspección del sitio del implante, siempre que un animal haya mostrado signos de mala salud o reacciones al implante, realizar una necropsia macroscópica.		
5.5.3 Recuperación de implantes y recolección de muestras de tejido		
Después de que el animal haya sido sacrificado humanitariamente, extirpar el sitio del implante		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
junto con suficiente tejido circundante no afectado (2 a 5 mm) para permitir la evaluación de la respuesta histopatológica local. Si el material candidato no es evidente en el sitio examinado (materiales absorbibles), extender el sitio de explantación para incluir varios milímetros de tejido normal en todos los lados del sitio esperado del implante. La fijación química del sitio del implante que contiene el material de prueba y/o control puede realizarse en esta etapa. La fijación química en solución de formalina al 10 % es adecuada para la mayoría de los materiales y posteriores tinciones. La fijación durante 24 a 72 h es razonable dependiendo del tamaño de la muestra de tejido. Una vez químicamente fijados, los materiales duros, como metales o plásticos densos, pueden retirarse cuidadosamente de la cápsula periimplantaria. La cápsula marca la cavidad del implante. Algunos materiales blandos pueden recortarse y dejarse <i>in situ</i> para su procesamiento y seccionamiento bajo microtomía de parafina. Esto puede ser preferible si los materiales son porosos y hay crecimiento de tejido con el tiempo.		
Para los implantes no degradables, recoger los ganglios linfáticos de drenaje según lo indicado por la patología macroscópica. Para los implantes degradables, recolectar los ganglios linfáticos drenantes, cuando sea posible, ya que la evaluación de los ganglios linfáticos drenantes es		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
importante para demostrar la migración de materiales degradables.		
Nota 1: se reconoce que no siempre es posible localizar los ganglios linfáticos drenantes de todas las muestras.		
Si se indica por problemas de salud y patología grave, o por diseño experimental para evaluar la toxicidad sistémica, recolectar otros órganos según corresponda.		
Procesar las muestras de tejido extirpado de acuerdo con los procedimientos apropiados necesarios para la evaluación histológica, incluida la fijación, escisión, incrustación, seccionamiento y tinción. Si corresponde, registrar la orientación del implante, el número de secciones, el grosor de la sección y la geometría de corte.		
Cuando se utilizan técnicas convencionales (inclusión de parafina), la envoltura del tejido se puede abrir antes o después de la exposición a un fijador, informar la condición de la superficie del implante y el lecho de tejido. Tener cuidado de no destruir la interfaz implante/tejido si el sobre se abre en tejidos frescos no fijados. Cuando la interfaz implante/tejido se estudiará en materiales duros como metales o plásticos densos, se prefiere la incrustación de la envoltura de tejido intacta con el implante <i>in situ</i> utilizando plásticos duros en lugar de parafina; utilizar técnicas apropiadas de seccionamiento o molienda para la preparación de secciones histológicas.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Quando los tejidos o implantes no se pueden seccionar en parafina, pueden ser necesarias otras técnicas de inclusión/seccionamiento (por ejemplo, inclusión de plástico) para la evaluación de la interfaz tejido/implante. Si las técnicas de inclusión alteran la interfaz tejido/implante, documentar cualquier observación en la interfaz.		
Nota 2: para implantes "blandos" en tejidos blandos, realizar el procesamiento de las muestras de tejido sin retirar el implante.		
5.5.4 Evaluación microscópica		
El sistema de puntuación utilizado para la evaluación histológica deberá tener en cuenta la extensión del área afectada, ya sea cuantitativamente (por ejemplo, en micrómetros) o semicuantitativamente (véase el Anexo E). Registrar la orientación del implante, el número de secciones y la geometría de corte.		
Evaluar y registrar los parámetros de respuesta biológica, incluyen lo siguiente:		
a) el grado de fibrosis/cápsula fibrosa; capa en micrómetros o semicuantitativamente (véase el Anexo E) e inflamación;		
b) la degeneración determinada por cambios en la morfología del tejido;		
c) el número y la distribución en función de la distancia desde la interfaz material/tejido de los tipos de células inflamatorias, a saber, células		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, macrófagos y células multinucleadas;		
d) la presencia y extensión de la necrosis;		
e) otras alteraciones tisulares, tales como vascularización, infiltración grasa, formación de granulomas, mineralización y formación ósea;		
f) parámetros del material, como fragmentación y / o presencia de escombros, forma y ubicación de restos de material degradado;		
g) la calidad y cantidad de crecimiento de tejido, para materiales de implante porosos y absorbibles.		
Documentar las respuestas histológicas, incluidos los hallazgos adversos. Las microfotografías pueden ser útiles para la documentación.		
Para materiales degradables/absorbibles, a niveles de degradación intermedios o casi completos, algún material residual del implante degradable deberá estar presente en las muestras de tejido examinadas. Además, para evaluar la restauración a la estructura normal, evaluar áreas representativas del sitio del implante, según lo indicado por el marcador o plantilla.		
Para los implantes en hueso, la interfaz entre el tejido y el material es de especial interés. Evaluar el área de contacto con el hueso y la cantidad de		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
hueso en la vecindad del implante, así como la presencia de tejidos no calcificados que intervienen. Registrar la presencia de resorción ósea o nueva formación de hueso.		
Además de la evaluación de histopatología estándar de hematoxilina y eosina, se recomienda un análisis adicional en caso de hallazgos adversos de histopatología (por ejemplo, infiltración de células inmunes).		
5.5.5 Evaluación de respuestas		
Se dan ejemplos de sistemas de puntuación cuantitativa en las referencias [25] y [26].		
En el <i>anexo E</i> y en las referencias [17], [18] y [20] se dan ejemplos de sistemas de puntuación semicuantitativos.		
Además, en la bibliografía se incluyen ejemplos de otros sistemas de puntuación.		
6 INFORME DE PRUEBA		
6.1 General		
Tener suficientes detalles en el informe de prueba para permitir una evaluación independiente de los resultados. Cuando hay más de un material de dispositivo, el patólogo debe evaluar e informar sobre cada material individualmente. El informe incluirá los elementos enumerados en los puntos 5.1 a 5.5. Además, informar los siguientes elementos.		
6.2 Laboratorio de prueba		
a) Nombre del laboratorio de pruebas y las certificaciones del laboratorio.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
b) Fecha, nombre y firma de la persona o personas responsables del informe.		
6.3 Muestras de implantes		
a) Descripción de los materiales de prueba y control, como la identificación, el estado de la superficie y la forma, tamaño, peso y forma de los implantes.		
b) Exponer las razones para elegir la muestra de control y la forma física del material implantado.		
6.4 Animales e implantación		
a) Reportar y justificar las especies, cepas, sexo, edad y/o peso y origen.		
b) Informar las condiciones de prueba, incluidas la vivienda y la dieta.		
c) Registrar y documentar todas las observaciones de bienestar animal durante el estudio.		
d) Registra e informar las técnicas de inserción, que incluyen el procedimiento quirúrgico, la anestesia y la analgesia posquirúrgica, la ubicación y el número de implantes por animal.		
e) Registrar los problemas asociados con la implantación o explantación y todas las observaciones realizadas durante el estudio.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
6.5 Recuperación y procedimiento histológico		
a) Incluir en el informe una descripción de la técnica de recuperación. Registrar el número de implantes recuperados por animal y por período de observación.		
b) Registrar la evaluación del implante, incluidas las observaciones generales de implantes, tejidos y órganos. Describir las técnicas empleadas para la fijación y preparación de las secciones histológicas.		
c) Métodos y resultados de la evaluación histológica del sitio del implante y de cualquier órgano que muestre alteraciones en la necropsia, cuando esté indicado.		
d) Para los materiales absorbibles, el informe incluirá, entre otros, una descripción del grado de degradación, incluidas las características del material en el explante (partículas libres, formación de fibras, gel amorfo, cristalinidad). Considerar observaciones adicionales potencialmente relevantes, como los cambios de peso molecular y la pérdida de masa, si el implante se puede extraer sin dañar la interfaz implante/tejido.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
e) Cuando el objetivo final de un implante es dar como resultado la remodelación del tejido, considerar la evaluación de la formación del tejido normal esperado en el sitio en lugar de la degradación completa.		
6.6 Evaluación macroscópica y microscópica		
a) Las observaciones macroscópicas incluirán las observaciones realizadas en cada implante, así como la apariencia macroscópica del tejido que rodea el implante. Cuando corresponda, esto incluir la observación de los ganglios linfáticos de drenaje, especialmente para materiales absorbibles.		
b) Incluir en el informe los resultados obtenidos de cada examen histológico y análisis (estadístico) cuando se aplique. Cuando corresponda, incluir la observación de los ganglios linfáticos de drenaje, especialmente para materiales absorbibles.		
6.7 Evaluación final		
Incluir en el informe una evaluación comparativa de los efectos locales después de la implantación en términos de las respuestas biológicas a los materiales de prueba y control.		
ANEXO A		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
MÉTODOS DE PRUEBA PARA IMPLANTACIÓN EN TEJIDO SUBCUTÁNEO		
A.1 Campo de aplicación		
Este método de prueba se utiliza para evaluar la respuesta biológica del tejido subcutáneo a un material implantado.		
El estudio puede usarse para comparar el efecto de diferentes texturas de superficie o condiciones del mismo material, o para evaluar el efecto de varios tratamientos o modificaciones de un material.		
A.2 Principio		
La respuesta biológica a los implantes de muestras de prueba se compara con la respuesta biológica a los implantes de muestras de control. Los materiales de control son aquellos utilizados en dispositivos médicos cuyas características de aceptabilidad clínica y biocompatibilidad han sido establecidas.		
A.3 Muestras de prueba		
Las disposiciones comunes para la preparación de muestras de prueba y control se describen en el punto 4.2. Los tamaños de los implantes se basan en el tamaño del animal de prueba. Se considerarán las siguientes dimensiones mínimas.		
a) Al utilizar discos, probar muestras de 10 a 12 mm de diámetro y de 0.3 a 1.0 mm de espesor.		
Nota: el sitio subcutáneo, profundo al músculo panniculus carnosus, es		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
particularmente adecuado para la evaluación de material laminar polimérico. En una hoja de sitio intramuscular, el material puede doblarse, lo que dificulta evaluar el efecto del material per se.		
b) Al usar varillas y cilindros, las muestras de prueba cumplen con un diámetro de 1.5 a 2 mm, una longitud de 5 a 10 mm y tener extremos redondeados.		
c) Preparar las muestras no sólidas (incluidos los polvos) en tubos de 1.5 mm de diámetro y 5 mm de longitud (véase el punto 4.2). Si es apropiado, estos materiales pueden implantarse directamente en los tejidos. Sin embargo, se recomienda un marcador de ubicación para materiales absorbibles.		
d) Utilizar otras dimensiones que sean anatómicamente compatibles, cuando se realizan pruebas de implantación junto con estudios de toxicidad sistémica con muestras clínicamente relevantes.		
A.4 Animales de prueba y sitios de implantes		
Insertar los implantes en el tejido subcutáneo dorsal de ratones, ratas, cobayas o conejos adultos. Seleccionar una especie entre estas de acuerdo con las disposiciones del MGA-DM 10993-2.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Utilizar al menos tres animales para cada material y sitios suficientes para producir un total de 10 pruebas y 10 muestras de control para cada material y período de implantación. Cuando se toman múltiples muestras de tejido de un solo sitio de implante, las secciones para histología deben estar separadas al menos 1 cm.		
Las muestras de tejido que se evaluarán para un material deberán proceder de al menos tres animales. Evaluar una muestra de control no absorbible en cada punto de tiempo. Un único punto de control de tiempo es aceptable siempre que se documente una justificación científica aceptable, que deberá abordar lo siguiente:		
- muestra de control;		
- duración de la implantación;		
- modelo animal;		
- protocolo de estudio y;		
- datos históricos de control.		
A.5 Procedimiento de implantación		
A 5.1 General		
Seleccionar uno de los procedimientos descritos en los puntos A.5.2 y A.5.3.		
A.5.2 Implantación junto a la línea media dorsal		
Hacer una incisión en la piel y uno o más bolsillos subcutáneos mediante disección roma. La base del bolsillo debe estar a más de 10 mm de la línea de incisión. Colocar un implante en cada bolsillo. Los implantes no podrán tocarse entre sí. Alternativamente, se pueden usar ambos flancos.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Nota: alternativamente, los implantes pueden ser colocados por un trocar en el sitio deseado o, cuando se indique, se pueden hacer múltiples incisiones pequeñas.		
A.5.3 Implantación en el cuello		
En ratones, hacer una incisión de 10 mm de largo sobre el sacro y preparar un túnel subcutáneo mediante disección roma hacia el cuello. Empujar un implante a través del túnel para colocarlo en el cuello [23] [24].		
En ratas, insertar un implante de cada uno de los materiales de control y candidatos por separado en cada lado del cuello. Los implantes no podrán tocarse entre sí. Alternativamente, se pueden usar ambos flancos y/o patas traseras.		
A cierta distancia del implante, cerrar el túnel con puntadas de material de sutura apropiado para evitar que el implante se mueva.		
A.6 Periodo de implantación		
Para garantizar un estado estable de respuesta biológica del tejido, los periodos de implantación se seleccionarán como se especifica en el punto 5.3.		
A.7 Evaluación de la respuesta biológica.		
Tomar en cuenta para la evaluación los elementos especificados en el punto 5. <i>Métodos de prueba, aspectos generales.</i>		
A.8 Informe de prueba		
La presentación de los resultados de la prueba y el informe final de la prueba incluirán los elementos especificados en la el punto 6. <i>Informe</i>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
de prueba e incluirán justificaciones para los métodos específicos seleccionados.		
ANEXO B		
MÉTODO DE PRUEBA PARA IMPLANTACIÓN MUSCULAR		
B.1 Campo de aplicación		
Este método de prueba se utiliza para evaluar la respuesta biológica del tejido muscular a un material implantado.		
B.2 Principio		
Insertar el implante en los músculos de los animales de prueba. La respuesta biológica a los implantes de muestras de prueba se compara con la respuesta biológica a los implantes de muestras de control. Los materiales de control son aquellos utilizados en dispositivos médicos cuyas características de aceptabilidad clínica y biocompatibilidad han sido establecidas.		
B.3 Muestras de prueba		
Las disposiciones comunes para la preparación de muestras de prueba y control se describen en el punto 4.2. Los tamaños de los implantes se basan en el tamaño del grupo muscular elegido.		
Para los músculos paravertebrales de conejo, se utilizan típicamente implantes de un ancho de 1 a 3 mm con una longitud de aproximadamente 10 mm. Alternativamente, se pueden implantar quirúrgicamente muestras más grandes de hasta 10 mm de diámetro y 3 mm de espesor.		
Se pueden utilizar otras dimensiones que sean anatómicamente compatibles cuando se realizan		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
pruebas de implantación junto con estudios de toxicidad sistémica con muestras clínicamente relevantes.		
Las muestras deberán tener bordes redondeados y los extremos terminados en un radio completo.		
B.4 Animales de prueba y sitios de implantes		
Asegúrese de que los músculos tengan el tamaño suficiente para acomodar las muestras de implantes. Use solo una especie por prueba. Inserte los implantes en el músculo de los animales bajo anestesia.		
Nota: los músculos paravertebrales de los conejos son los sitios de implante preferidos. Alternativamente, para muestras más pequeñas, se pueden usar los músculos glúteos de las ratas o los músculos del muslo de los conejos.		
Utilizar al menos tres animales y suficientes sitios de implante para producir un total de 10 muestras de prueba y 10 muestras de control para cada período de implantación.		
Las muestras de prueba y control a evaluar serán de al menos tres animales diferentes.		
En los casos en que se espera que un material de control comparativo produzca más que una respuesta mínima, usar un material de control adicional que se sepa que provoca una reacción tisular mínima en una ubicación opuesta a los materiales de prueba.		
Evaluar una muestra de control no absorbible en cada punto de tiempo. Un único punto de control de tiempo es aceptable siempre que se		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
documente una justificación científica aceptable, que deberá abordar lo siguiente:		
- muestra de control;		
- duración de la implantación;		
- modelo animal;		
- protocolo de estudio y;		
- datos históricos de control.		
B.5 Procedimiento de implantación		
Realizar la implantación mediante aguja hipodérmica o trocar. Para implantes más grandes, usar otras técnicas de implantación quirúrgica apropiadas.		
Implantar muestras de prueba en el cuerpo del músculo con el eje largo paralelo a las fibras musculares.		
Para los músculos paravertebrales de conejo, implantar suficientes muestras de los materiales de prueba a lo largo de un lado de la columna, de 25 a 50 mm de la línea media y paralela a la columna vertebral, y aproximadamente a 25 mm de distancia entre sí. De manera similar, implantar suficientes muestras del material de control en el músculo contralateral de cada animal.		
B.6 Periodo de implantación		
Para garantizar un estado estable de respuesta biológica del tejido, los periodos de implantación serán los especificados en el punto 5.3.		
B.7 Evaluación de la respuesta biológica.		
La evaluación tendrá en cuenta los requisitos especificados en el punto 5.5.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
B.8 Formato del informe de prueba		
La presentación de los resultados de la prueba y el informe final de la prueba deberán incluir los requisitos especificados en el punto 6. <i>Informe de prueba.</i>		
ANEXO C		
MÉTODO DE PRUEBA PARA IMPLANTACIÓN EN HUESO		
C.1 Campo de aplicación		
Este método de prueba se utiliza para evaluar la respuesta biológica del tejido óseo a un material implantado. El sitio de implantación en hueso esponjoso o denso y compacto se debe seleccionar de acuerdo con el uso final del material.		
El estudio puede usarse para comparar el efecto de diferentes texturas de superficie o condiciones del mismo material, o para evaluar el efecto de varios tratamientos o modificaciones de un material.		
C.2 Principio		
Insertar el implante en el tejido óseo de los animales de prueba. La respuesta biológica a los implantes de muestras de prueba se compara con la respuesta biológica a los implantes de muestras de control. Los materiales de control son aquellos utilizados en dispositivos médicos en los que se han establecido las características de aceptabilidad clínica y biocompatibilidad.		
C.3 Muestras de prueba		
C.3.1 General		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Las disposiciones comunes para la preparación de muestras de prueba y control se especifican en 4.2.		
C.3.2 Forma de las muestras de implantes.		
Las muestras sólidas pueden tener forma de tornillo o roscado para proporcionar la estabilidad inicial de los implantes en el hueso. Si la preparación de una forma de tornillo no es práctica, se puede usar una forma de cilindro.		
Se pueden usar otras formas de muestra (por ejemplo, varillas, pastas) dependiendo de la naturaleza de los materiales y el objetivo del estudio.		
C.3.3 Tamaño de las muestras de prueba.		
Los tamaños de los implantes se basan en el tamaño del animal de prueba y el hueso elegido. Las siguientes dimensiones típicas se considerarán para los implantes en el hueso cortical del eje medio.		
a) Conejos: implantes cilíndricos de 2 mm de diámetro y 6 mm de longitud;		
b) Perros, ovejas y cabras: implantes cilíndricos de 4 mm de diámetro y 12 mm de longitud;		
c) Conejos, perros, ovejas, cabras y cerdos: implantes ortopédicos de tornillo óseo de 2 a 4.5 mm;		
Utilizar otras dimensiones que sean anatómicamente compatibles cuando se realizan pruebas de implantación junto con estudios de		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
toxicidad sistémica con muestras clínicamente relevantes.		
C.4 Animales de prueba y sitios de implantes		
C.4.1 Animales de prueba		
Insertar los implantes en el hueso de roedores, perros, ovejas, cabras, cerdos o conejos. Seleccionar una especie entre estas de acuerdo con los principios establecidos en el <i>MGA-DM 10993-2</i> . Las diferencias de especies son importantes en la fisiología ósea y deben evaluarse antes de iniciar los procedimientos de implantación. Además, la calidad del hueso puede variar entre animales criados sin propósito de la misma especie, y se puede requerir densitometría ósea para identificar animales de prueba adecuados e interpretar los resultados de la prueba. Documentar y justificar la selección.		
C.4.2 Sitios de implantes		
Utilizar sitios anatómicos equivalentes para las muestras de prueba y control. Los implantes de prueba deben ser contralaterales a los implantes de control. Seleccionar el sitio del implante para minimizar el riesgo de movilidad del implante. Evaluar al menos 10 muestras de prueba y 10 muestras de control para cada período de implantación. Las muestras de tejido que se evaluarán para un material deberán proceder de al menos tres animales.		
Evaluar una muestra de control no absorbible en cada punto de tiempo. Un único punto de control de tiempo es aceptable siempre que se		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
documento una justificación científica aceptable, que deberá abordar lo siguiente:		
- muestra de control;		
- duración de la implantación;		
- modelo animal;		
- protocolo de estudio y;		
- datos históricos de control.		
El fémur y la tibia se utilizan típicamente. Otros sitios pueden ser adecuados.		
a) El número de sitios de implantes será el siguiente.		
En cada conejo habrá un máximo de seis sitios de implante:		
- tres para muestras de prueba;		
- tres para muestras de control.		
b) En cada perro, oveja, cabra o cerdo, habrá un máximo de 12 sitios de implante:		
- seis para muestras de prueba;		
- seis para muestras de control.		
No insertar más de 12 muestras en ningún animal.		
El tamaño, la masa y la edad del animal y el sitio del implante elegido deben garantizar que la colocación del implante no cause un riesgo significativo de fractura patológica del sitio de prueba. En animales más jóvenes, es especialmente importante asegurarse de evitar el área epifisaria u otro hueso inmaduro.		
C.5 Procedimiento de implantación		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Realizar la preparación ósea con una velocidad de perforación baja y una perforación intermitente con irrigación profusa con solución salina fisiológica y succión, ya que el sobrecalentamiento provocará una necrosis tisular local.		
Es importante que el diámetro del implante y el lecho del implante en el hueso coincidan lo suficientemente bien como para evitar el crecimiento de tejido fibroso.		
Exponer la corteza de cada fémur o tibia y perfore el número apropiado de agujeros para recibir los implantes. Para conejos, preparar hasta tres agujeros; Para animales más grandes, preparar hasta seis agujeros. Esmerilar hasta el diámetro final o toque la rosca del tornillo antes de la inserción. Insertar los cilindros presionando con los dedos para permitir el ajuste a presión. Apretar los implantes con forma de tornillo en su lugar con un instrumento capaz de entregar un par predeterminado. Grabar el par.		
C.6 Periodo de implantación		
Para garantizar un estado estable de respuesta biológica del tejido, los periodos de implantación serán los especificados en el punto 5.3.		
C.7 Evaluación de la respuesta biológica.		
La evaluación tendrá en cuenta los requisitos especificados en el punto 5.5.		
C.8 Informe de prueba		
La presentación de los resultados de la prueba y el informe final de la prueba deberán incluir los		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
requisitos especificados en el punto 6. <i>Informe de prueba</i>		
ANEXO D		
MÉTODO DE PRUEBA PARA IMPLANTACIÓN EN TEJIDO CEREBRAL		
D.1 Campo de aplicación		
Este método de prueba se utiliza para evaluar la respuesta biológica del tejido cerebral a un material implantado. Seleccionar el sitio de implantación en el cerebro de acuerdo con el uso final del material.		
El material para un dispositivo neuro-intervencionista, que está en contacto con la pared del vaso pero no directamente con el tejido neural, se evaluará de acuerdo con <i>MGA-DM 10993-4. Pruebas de biocompatibilidad. Selección de pruebas para interacciones con sangre (informativo)</i> .		
Ejemplo: un electrodo implantado en el cerebro, derivaciones para corrección de hidrocefalia, drenado.		
D.2 Principio		
Insertar el implante en el tejido neural de los animales de prueba. La respuesta biológica a los implantes de muestras de prueba se compara con la respuesta biológica a los implantes de muestras de control. Los materiales de control son aquellos utilizados en dispositivos médicos cuyas características de aceptabilidad clínica y biocompatibilidad han sido establecidas.		
D.3 Muestras de prueba		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
D.3.1 General		
Las disposiciones comunes para la preparación de muestras de prueba y control se describen en el punto 4.2.		
Evaluar una muestra de control no absorbible en cada punto de tiempo. Un único punto de control de tiempo es aceptable siempre que se documente una justificación científica aceptable, que deberá abordar lo siguiente:		
- muestra de control;		
- duración de la implantación;		
- modelo animal;		
- protocolo de estudio y;		
- datos históricos de control.		
En los casos en que se espera que la muestra de prueba produzca más que una respuesta mínima, se puede seleccionar un control alternativo que utilice un material comparativo con una respuesta aceptable. El uso de un material de control comparativo se justificará en términos de propiedades del material y uso previsto.		
D.3.2 Tamaño y forma del implante		
Los tamaños de los implantes se basan en la especie animal y el sitio elegido. Se considerarán las siguientes dimensiones típicas para ratas y conejos.		
Intraparenquimatoso		
Implantes con forma de barra o cuña: 1 × 1 mm o menos de diámetro / sección y 2 mm a 6 mm de longitud;		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Un disco de 8 mm de diámetro puede ser apropiado.		
Justificar el grosor del disco en relación con el uso del material. Para los dispositivos médicos destinados a contactar principalmente la superficie del parénquima, el artículo de prueba se implantará en la superficie del parénquima.		
D.4 Animales de prueba y sitios de implantes		
D.4.1 Animales de prueba		
Este protocolo es para estudios con ratas o conejos. Si se utilizan otras especies en función de las consideraciones del dispositivo, pueden ser necesarias modificaciones del protocolo. Ambos sexos deben estar representados en números iguales a menos que se proporcione una justificación suficiente para un solo sexo.		
Utilizar animales sanos y que no hayan sido sometidos a procedimientos experimentales previos. Las especies y la edad son factores importantes a considerar en función de las diferencias en la neurofisiología y la respuesta biológica y deben evaluarse antes de iniciar los procedimientos de implantación.		
D.4.2 Sitios de implantación		
Debe haber un mínimo de 8 pruebas y 8 sitios de control negativo en cada punto de tiempo (dividido en partes iguales entre hombres y mujeres) para permitir una evaluación de los efectos neuronales locales. Se utilizarán sitios anatómicos equivalentes para las muestras de prueba y control. La selección cuidadosa del sitio del		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
implante y el procedimiento quirúrgico son críticos para minimizar el riesgo de trauma mecánico. Implantar solo un hemisferio por animal, e incluir solo un tipo de implante, ya sea de prueba o control. Se puede implantar un sitio por hemisferio en cada rata, y se pueden implantar dos sitios en cada conejo.		
Con muchos diseños de implantes óseos, musculares y subcutáneos, los materiales de prueba y control generalmente se implantan en el mismo animal. Sin embargo, con los materiales colocados en los tejidos neurales, las respuestas tisulares no siempre están localizadas, pero pueden afectar a una amplia región e incluso pueden manifestarse en todo el hemisferio cerebral. En modelos animales experimentales de lesión cerebral, se puede inducir a la microglía a migrar a lo largo de las vainas mielinizadas del cuerpo calloso hacia el hemisferio contralateral. Por lo tanto, la microglia implantada puede migrar a través del cuerpo calloso e influir en la respuesta biológica en el lado contralateral. Esto podría servir para exacerbar la respuesta a un sitio implantado de control negativo, dando como resultado un cambio en la respuesta de referencia. Además, la influencia de la lesión del hemisferio contralateral podría exacerbar la respuesta a la lesión en el sitio implantado del artículo de prueba. En el primer caso, cambiar la respuesta de referencia normal a un material de control negativo, lo que da como resultado un		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
resultado falso negativo para el artículo de prueba. En el segundo caso, la respuesta que ocurre en el hemisferio contralateral podría exacerbar la respuesta a un "artículo de prueba" que conduce a un falso positivo. Dado el pequeño número de animales necesarios para las pruebas, la capacidad de controlar dichos factores y disminuir la variabilidad de los datos es crítica. Como tal, es útil tener animales de prueba y control separados. Las diferencias de sexo se han documentado en respuestas que pueden ser relevantes para la evaluación de la respuesta a los dispositivos de implantación (véanse las referencias [43], [44] y [45]). Para controlar la variabilidad potencial debido a las diferencias de sexo, se debe utilizar un número similar de machos y hembras de cada especie y cepa para el estudio.		
D.5 Procedimiento de implantación		
Preparar cada animal antes de la implantación y periódicamente después. Posterior a la anestesia y analgesia apropiada de la especie, preparar quirúrgicamente el cráneo del animal. La analgesia y la anestesia estables se mantendrán durante todo el procedimiento quirúrgico y durante un período de tiempo identificado después de la implantación.		
Los animales deben estar adecuadamente sujetos durante el procedimiento de operación. Usando técnicas quirúrgicas asépticas, exponer el cráneo y hacer agujeros en el cráneo de un diámetro		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
similar suficiente para insertar las muestras de implantes. Además, preparar un pequeño orificio en la duramadre e introducir suavemente el implante en la parte apropiada del cerebro.		
La técnica quirúrgica influye profundamente en el resultado de cualquier procedimiento de implantación cerebral ya que la gravedad de la respuesta a la lesión (tanto glial como neuronal) está relacionada con el nivel de trauma físico y puede hacer que un estudio sea ininterpretable (véanse las referencias [45], [46] y [48]).		
Los métodos estereotácticos pueden permitir un nivel significativo de control con respecto a la colocación precisa y minimizar el daño físico a la ubicación de la punción. Considerar un método de control alternativo para restringir a los animales.		
D.6 Periodo de implantación		
Es necesario un período de implantación de una semana, así como otros intervalos de tiempo apropiados, para caracterizar adecuadamente la respuesta. Los procesos neurodegenerativos pueden ser rápidos y transitorios ya que la muerte celular puede ocurrir en los primeros días después de la administración, como se observa con ciertos químicos (véase la referencia [45]).		
Se considerarán períodos de implantación más largos en vista de las aplicaciones clínicas del material.		
D.7 Observación posterior a la implantación		
Alojar a los animales inicialmente individualmente y observar dos veces al día para asegurar la		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
curación adecuada de los sitios de implante, volver a la conducta normal de comer y beber, y para detectar cualquier signo clínico anormal debido al procedimiento quirúrgico. La frecuencia de observación se ajusta en función de las observaciones iniciales. Si los animales son tratados con antibióticos, esto debe establecerse ya que algunos compuestos como la minociclina pueden modular directamente la respuesta de la microglia cerebral y los macrófagos (véase la referencia [49]).		
Como el daño al tejido neural puede provocar un comportamiento anormal, se deben incluir observaciones clínicas en la evaluación de los efectos de los implantes cerebrales.		
Realizar un examen físico detallado (semanal) en cada animal para controlar la salud general. Registrar las observaciones e incluir todos los signos clínicos anormales, comportamiento anormal o manifestaciones clínicas del implante en el sistema nervioso central o sistémico. Para ayudar con la evaluación del trastorno del sistema nervioso central, se puede usar una batería de observación funcional (BOF) o Irwin modificado. Los signos clínicos pueden incluir, entre otros, cambios en la piel, el pelaje, los ojos o las membranas mucosas, y la aparición de secreciones y excreciones u otra evidencia de actividad autónoma (por ejemplo, lagrimeo, piloerección, tamaño de la pupila, patrón respiratorio inusual). Además, registrar los		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
cambios en la marcha, la postura y la respuesta al manejo, así como la presencia de ataques clónicos o tónicos, estereotipos (por ejemplo, aseo excesivo, círculos repetitivos) o comportamiento extraño (por ejemplo, automutilación, caminar hacia atrás). Para el comportamiento y los signos neurológicos, registrar el tiempo de la primera observación y la posterior progresión o resolución. El hallazgo inicial de comportamiento anormal, signos neurológicos, deambulación, postura o reflejos iniciará un cronograma diario de observación de los signos relevantes.		
Los puntos finales para la eliminación temprana de un animal de la prueba deben establecerse antes de la prueba. Una vez que se han identificado los efectos clínicos graves, consultar a un veterinario de animales de laboratorio calificado o asistente, o al personal capacitado para identificar las lesiones clínicas, para un examen clínico. El personal calificado debe determinar si los animales de prueba deben retirarse de la prueba y sacrificarse.		
D.8 Evaluación de la respuesta biológica.		
La evaluación tendrá en cuenta los requisitos especificados en el punto 5.5.		
Adicionalmente evaluar microscópicamente todos los cambios brutos observados macroscópicamente. La fijación de perfusión vascular debe usarse cuando sea posible para reducir el artefacto de fijación por inmersión en el tejido. Además, examinar el(los) ganglio(s)		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*								
linfático(s) cervical(es) de manera macroscópica, fijar por inmersión y examinar microscópicamente. Examinar los tejidos cerebrales de los animales en los grupos de control y tratamiento. Además, examinar a profundidad los tejidos de animales que murieron prematuramente o se sacrificaron durante el estudio y cualquier lesión se examinará microscópicamente.										
La evaluación neuropatológica debe evaluar la gliosis y la neurodegeneración del tejido utilizando tinciones histológicas apropiadas, indicadores bioquímicos de daño o ambos. Registrar el uso de un indicador específico de tinción/daños y respaldar con referencias apropiadas revisadas por pares que describan las manchas utilizadas en la evaluación de la neurodegeneración o la gliosis. Las siguientes tinciones y biomarcadores son ejemplos que se pueden usar para evaluar el efecto histopatológico del implante (véase la referencia [50]).										
Tabla D.1. Ejemplos de biomarcadores y tenciones cerebrales										
<table><tr><th>Tinción o biomarcador</th><th>Tipo de célula o componente celular evaluado</th></tr><tr><td>Hematoxilina y eosina (H&E)</td><td>Todo el SNC y el tejido de los ganglios linfáticos</td></tr><tr><td>Fluoro-jade</td><td>Neuronas degeneradas</td></tr><tr><td>Autofluorescencia</td><td>Neurodegeneración</td></tr></table>			Tinción o biomarcador	Tipo de célula o componente celular evaluado	Hematoxilina y eosina (H&E)	Todo el SNC y el tejido de los ganglios linfáticos	Fluoro-jade	Neuronas degeneradas	Autofluorescencia	Neurodegeneración
Tinción o biomarcador	Tipo de célula o componente celular evaluado									
Hematoxilina y eosina (H&E)	Todo el SNC y el tejido de los ganglios linfáticos									
Fluoro-jade	Neuronas degeneradas									
Autofluorescencia	Neurodegeneración									

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
	Anticuerpo antiglial de la proteína ácida fibrilar (GFAP) Anticuerpo anti-iba-1¹ Luxol fast blue Tinción de plata amino cúprico	GFAP (biomarcador de astrocitos) Adaptador de unión a calcio ionizado molécula 1 (específico de microglia) Mielina Neurona degenerativa
¹ Los anticuerpos específicos no están disponibles para todas las especies.		
Proporcionar imágenes de alta resolución de los sitios del implante que sean representativas del diagnóstico del patólogo o de las observaciones de puntaje y puedan demostrar los detalles morfológicos de la respuesta celular específica del implante.		
Las subpoblaciones celulares específicas serán identificables. En las imágenes incluir una barra de escala que indique el aumento.		
El patólogo del estudio debe definir los criterios y características celulares utilizados para identificar la inflamación. Los parámetros cualitativos y cuantitativos deben estar predefinidos. En la <i>tabla E.4</i> se da un ejemplo de un sistema de puntuación para cambios inflamatorios en el tejido neural.		
Criterios celulares: identificar los principales tipos o estructuras celulares involucradas en la respuesta biológica, como los astrocitos, neutrófilos, células de microglia, fibrosis y mielina. Identificar las		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
características de la respuesta morfológica de la microglia y los astrocitos, como el proceso, la hipertrofia, la disminución de las ramificaciones en la progresión de una morfología ameboide para identificar la etapa de la respuesta de la microglia. Identificar la presencia de células similares a los macrófagos. Cuando se indique, usar tinción específica de células.		
Abordar las siguientes características en el tejido que rodea el implante:		
a) interrupción en los procesos neuronales que rodean los implantes;		
b) zona de astrocitosis y tejido conectivo alrededor del implante;		
c) aumento en el número de vasos sanguíneos grandes;		
d) linfocitos infiltrantes;		
e) activación de microglia - en una caracterización de estadificación;		
f) formación de cápsulas, presencia de células gigantes y macrófagos;		
g) áreas de mineralización / calcificación;		
h) cambios en la capa endimaria y cambios como anteriormente en las granulaciones aracnoideas		
Además, puede ser útil examinar el cerebro adyacente a la vía del implante (~ 3 mm, ipsilateral) y el cerebro lejos de la vía del implante.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Los parámetros para el cerebro adyacente a la pista del implante incluyen lo siguiente:		
- células inflamatorias/infiltrados;		
- hemorragia;		
- necrosis;		
- gliosis, materia gris;		
- gliosis, materia blanca;		
- otro.		
Los parámetros para el cerebro lejos del implante incluyen otros efectos no locales de cada animal.		
D.9 Informe de prueba		
La presentación de los resultados de la prueba y el informe final de la prueba deberán incluir los requisitos especificados en el punto 6. <i>Informe de prueba</i> y, además, lo siguiente:		
- imágenes representativas de alta resolución del tejido que rodea el sitio del implante;		
- una narrativa descriptiva de cada sitio de implante;		
- una puntuación semicuantitativa.		
ANEXO E		
EJEMPLOS DE EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS LOCALES DESPUÉS DE LA IMPLANTACIÓN.		
E.1 General		
Para ver ejemplos de sistemas de puntuación semicuantitativos y cuantitativos (véanse las referencias [17], [18], [20], [25] y [26]).		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Para cada característica histológica evaluada (como formación de cápsulas, inflamación, presencia de células polimorfonucleares, células gigantes, células plasmáticas y/o degradación del material), describir el sistema de puntuación semicuantitativo utilizado en el informe de evaluación. Además de la puntuación de los componentes de la reacción y la evaluación del alcance de la reacción completa.		
Algunos ejemplos de tales sistemas de puntuación semicuantitativos se describen a continuación en las referencias [21], [25], [26], [31] y [40]. El sistema de evaluación como se especifica en la <i>tabla E.1</i> y la <i>tabla E.2</i> puede convertirse en un sistema de evaluación de implantes como se especifica en la <i>tabla E.3</i> . En la <i>tabla E.4</i> se proporciona un ejemplo de un sistema de evaluación histológica para las respuestas del tejido neural.		
<i>Tabla E.1.</i> Un ejemplo de un sistema de evaluación histológica - Tipo / respuesta celular		

Tipo de célula/respuesta	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Células polimorfonucleares	0				
Linfocitos	0	inusual, 1 a 5/phf ^a	5 a 10/phf	Infiltrado pesado	Lleno
Células de plasma	0				
Macrófagos	0				

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir					Justificación*
	Células gigantes	0	Inusual, 1 a 2/phf	3 a 5/phf	Capas	
	Necrosis	0	Mínimo	Leve	Moderado	Grave
^a phf = por campo de alta potencia (400 ×).						
En este esquema de puntuación semicuantitativo, los infiltrados de células inflamatorias y la necrosis se puntúan utilizando el esquema de puntuación en la <i>tabla E.1</i>. La neovascularización, la fibrosis y la infiltración grasa se puntúan utilizando el esquema de puntuación en la <i>tabla E.2</i>. En el ejemplo de la <i>tabla E.3</i>, debido a la mayor importancia de los infiltrados de células inflamatorias y la necrosis, estos parámetros (véase la <i>tabla E.1</i>) se multiplican por un factor de 2 para proporcionar un valor ponderado en comparación con la neovascularización, la fibrosis y la grasa. Parámetros de infiltración (véase la <i>tabla E.2</i>). Los valores se suman y luego se calcula un puntaje promedio para los tratamientos de prueba y control. El puntaje promedio para el tratamiento de control se resta del promedio del tratamiento de prueba para determinar un grado de reactividad basado en la escala de la <i>tabla E.3</i>.						
Comentar sobre cada tipo de célula y respuesta de neovascularización en el informe del estudio. Para cada tipo de célula donde hay una diferencia significativa en el valor entre los sitios de tratamiento y control, el informe del estudio debe explicar la relevancia de la diferencia.						

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir					Justificación*	
Un ejemplo de un sistema de puntuación utilizado para la evaluación biológica de materiales absorbibles se describe en la referencia [20].							
Tabla E.2. Un ejemplo de un sistema de evaluación histológica - respuesta tisular							
	Respuesta	Puntuación					
		0	1	2	3	4	
	Neovascularización	0	Mínima proliferación capilar, focal, de 1 a 3 brotes	Grupos de 4 a 7 capilares con estructuras fibroblásticas de soporte.	Banda ancha de capilares con estructuras fibroblásticas de soporte.	Amplia banda de capilares con estructuras fibroblásticas de soporte.	
	Fibrosis	0	Banda estrecha	Banda moderadamente gruesa	Banda gruesa	Banda extensa	
	Infiltración grasa	0	Cantidad mínima de grasa asociada con fibrosis	Varias capas de grasa y fibrosis.	Acumulación alargada y amplia de células grasas alrededor del sitio del implante.	Extensas grasas que rodean completamente el implante.	
Tabla E.3. Ejemplo de esquema de puntuación semicuantitativa							
	Muestra de prueba:			Polímero XYZ			
	Intervalo de implantación:			2 semanas			
	Muestra control:			HDPE			
	Número de Animal	Muestra de prueba			Muestra de control		
		1001	1002	1003	1001	1002	1003
	F.1	Inflamación					

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir				Justificación*	
Células polimorfonucleares	2	1	2	1	1	1
Linfocitos	1	1	0	0	1	0
Células de plasma	0	0	0	0	0	0
Macrófagos	2	2	2	1	1	1
Células gigantes	1	1	1	0	0	0
Necrosis	0	0	0	0	0	0
SUBTOTAL (×2)	12	10	10	4	6	4
F.2 Neovascularización	0	0	0	0	0	0
Fibrosis	1	1	1	1	1	1
Infiltrado graso	0	0	0	0	0	0
SUBTOTAL	1	1	1	1	1	1
TOTAL (F.1 and F.2)	13	11	11	5	7	5
GRUPO TOTAL		35			17	
PROMEDIO^a		11.5 (-)			5.7 = 6	
Necrosis traumática	0	0	0	0	0	0
Desechos extraños	0	0	0	0	0	0
Número de implantes examinados ^b	4	4	4	4	4	4
^a Se utiliza para determinar la clasificación de reactividad que se muestra a continuación como conclusión. Una diferencia negativa se registra como cero.						
^b El puntaje de evaluación histológica representa el puntaje promedio para ese animal a través del número de implantes examinados.						
Nota: se pueden necesitar observaciones adicionales para materiales degradables, es decir, el grado de degradación.						
E.2 Conclusión						
Bajo las condiciones de este estudio, se consideró que la muestra de prueba demostraba lo siguiente:						
___ reacción mínima o nula (0.0 a 2.9);						
X reacción leve (3.0 a 8.9);						
___ reacción moderada (9.0 a 15.0);						

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir		Justificación*		
___ reacción severa (15.1)					
al tejido en comparación con la muestra de control negativo en la <i>tabla E.3</i> .					
E.3 Comentarios					
Agregar comentarios adicionales para proporcionar una descripción de las observaciones sobre la respuesta del tejido y/o cambios en el material del implante, si corresponde					
<i>Tabla E.4. Un ejemplo de un sistema de evaluación histológica - Respuesta del tejido neural</i>					
Característica histológica	0	1	Puntuación 2	3	4
Tipo de célula inflamatoria/ respuesta					
• Células polimorfonucleares • Linfocitos	0	Inusual, 1 a 5/hpf ^a	Inusual, 5 a 10/hpf	Infiltrado moderado	infiltrado notable
Células de plasma					
Macrófagos / células gitter					
Células gigantes multinucleadas (MGC)	0	Inusual, 1 a 2/hpf	Inusual, 3 a 5/hpf		
Necrosis	0	Mínimo	Leve	Moderado	Notable
Neovascularización	0	Mínima proliferación capilar, focal, de 1 a 3 brotes	Grupos de 4 a 7 capilares con estructuras fibroblásticas de soporte.	Banda ancha de capilares con estructuras fibroblásticas de soporte.	Amplia banda de capilares con estructuras fibroblásticas de soporte.

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Fibrosis Astrocitosis / infiltración grasa	0 Banda estrecha Banda moderadamente gruesa ^a hpf = campo de alta potencia (400 ×).	Banda gruesa Banda extensa
BIBLIOGRAFÍA		
ISO 5832-1, <i>Implants for surgery — Metallic materials — Part 1: Wrought stainless steel</i>		
ISO 5832-2, <i>Implants for surgery — Metallic materials — Part 2: Unalloyed titanium</i>		
ISO 5832-3, <i>Implants for surgery — Metallic materials — Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy</i>		
ISO 5832-4, <i>Implants for surgery — Metallic materials — Part 4: Cobalt-chromium-molybdenum casting alloy</i>		
ISO 5832-5, <i>Implants for surgery — Metallic materials — Part 5: Wrought cobalt-chromiumtungsten-nickel alloy</i>		
ISO 5832-6, <i>Implants for surgery — Metallic materials — Part 6: Wrought cobalt-nickel-chromiummolybdenum alloy</i>		
ISO 5832-7, <i>Implants for surgery — Metallic materials — Part 7: Forgeable and cold-formed cobaltchromium-nickel-molybdenum-iron alloy</i>		
ISO 5832-8, <i>Implants for surgery — Metallic materials — Part 8: Wrought cobalt-nickel-chromiummolybdenum- tungsten-iron alloy</i>		
ISO 5834-2, <i>Implants for surgery — Ultra-high-molecular-weight polyethylene — Part 2: Moulded forms</i>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
ISO 6474-1, <i>Implants for surgery — Ceramic materials — Part 1: Ceramic materials based on high purity alumina</i>		
ISO 6474-2, <i>Implants for surgery — Ceramic materials — Part 2: Composite materials based on a high-purity alumina matrix with zirconia reinforcement</i>		
ISO 7405, <i>Dentistry — Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry</i>		
ISO 10993-9, <i>Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products</i>		
ASTM F748, <i>Standard Practice for Selecting Generic Biological Test Methods for Materials and Devices</i>		
ASTM F763, <i>Standard Practice for Short-Term Screening of Implant Materials</i>		
ASTM F981, <i>Standard Practice for Assessment of Compatibility of Biomaterials for Surgical Implants with Respect to Effect of Materials on Muscle and Bone</i>		
ASTM F1983, <i>Standard Practice for Assessment of Selected Tissue Effects of Absorbable Biomaterials for Implant Applications</i>		
MHLW Notification, <i>Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices: YAKUSHOKUKI-HATSU 0301 No. 20 (2012.03.01)</i>		
Cohen J. Assay of Foreign-Body Reaction. <i>Journal of Bone and Joint Surgery</i> . 1959, 41A pp. 152–166		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
De Jong W.H., Bergsma J.E., Robinson J.E., Bos R.R.M. Tissue response to partially <i>in vitro</i> predegraded poly-L-lactide implants. <i>Biomaterials</i> . 2005, 26 pp. 1781–1791		
Wise D.L. et al., eds Wallin R.F., & Upman P.J. <i>Evaluating the Biological Effects of Medical Devices and Materials, Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, Part A</i> . Marcel Dekker Inc, New York, Vol. 1, 1995, pp. 422–4.		
Ferguson A.B., Laing P.G., Hodge E.S. The Ionization of Metal Implants in Living Tissues. <i>Journal of Bone and Joint Surgery</i> . 1960, 42A pp. 77–90		
Geret V., Rahn B.A., Mathys R., Straumann F., Perren S.M. In: <i>In vivo Testing of Tissue Tolerance of Implant Materials: Improved Quantitative Evaluation through Reduction of Relative Motion at the Implant Tissue Interface, from Current Concepts of Internal Fixation of Fracture</i> . (Uthoff H.K. ed.). Springer Verlag, 1980		
Geret V., Rahn B.A., Mathys R., Straumann F., Perren S.M. Chapter 35: A Method for Testing Tissue Tolerance for Improved Quantitative Evaluation Through Reduction of Relative Motion at the Implant-Tissue Interface. <i>Evaluation of Biomaterials</i> . (Winter G.D., Leray J.L., de Groot K. eds.), John Wiley & Sons Ltd., 1980		
Ikarashi Y., Toyoda K., Ohsawa N., Uchima T., Tsuchiya T., Kaniwa M. Comparative St, CGudies by Cell Culture and <i>in vivo</i> Implantation Test on the		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Toxicity of Natural Rubber Latex Materials. <i>J. Biomed. Mater. Res.</i> 1992, 26 pp. 339–356		
Ikarashi Y., Tsuchiya T., Toyoda K., Kobayashi E., Doi H., Yoneyama T. Tissue Reactions and Sensitivity to Iron Chromium Alloys. <i>Mater. Trans.</i> 2002, 43 pp. 3065–3071		
Kaminski E.J., Oglesby R.J., Wood N.K., Sandrik J. The Behaviour of Biological Materials at Different Sites of Implantation. <i>J. Biomed. Mater. Res.</i> 1968, 2 pp. 81–88		
Laing P.G., Ferguson A.B., Hodge E.S. Tissue Reaction in Rabbit Muscle Exposed to Metallic Implants. <i>J. Biomed. Mater. Res.</i> 1967, 1 pp. 135–149		
Langeland K., Guttuso J., Langeland L.L., Tobon G. Methods in the study of biological response to endodontic materials. Tissue response to N2 (root canal sealer). <i>Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.</i> 1969, 27 pp. 522–542		
Preul M.C., Bichard W.D., Muench T., Spetzler R.F. Toward optimal tissue sealants for neurosurgery: use of a novel hydrogel in a canine durotomy repair model. <i>Neurosurgery.</i> 2003, 53 pp. 1189–1198		
Rahn B.A., Geret V., Capaul C., Lardi M., Solothurnmann B Morphometric Evaluation of Tissue Reaction to Implants Using Low Cost Digitizing Techniques, <i>Clinical Applications of Biomaterials</i> , (Lee A.J.C., Albrektsson T., Branemark P.I. eds.), John Wiley & Sons Ltd., 1982		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Tilney N.L. Patterns of lymphatic drainage in the adult laboratory rat. <i>J. Anat.</i> 1971, 109 (3) pp. 369–383		
Torneck C.D. Reaction of Rat Connective Tissue to Polyethylene Tube Implants: Part I. <i>Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.</i> 1966, 21 pp. 379–387		
Torneck C.D. Reaction of Rat Connective Tissue to Polyethylene Tube Implants: Part II. <i>Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.</i> 1967, 24 pp. 674–683		
Turner E., Lawrence W.H., Autian J. Subacute Toxicity Testing of Biomaterials Using Histological Evaluation of Rabbit Muscle Tissue. <i>J. Biomed. Mater. Res.</i> 1973, 7 pp. 39–58		
Upman P.J. Toxicity Testing (of medical devices), <i>Handbook of Biomaterials Evaluation</i> , A. Von Recum (ed.), 2nd ed., Taylor & Francis, 1998, pp. 285-286		
Upman P.J., & Muench T. Comprehensive Histopathology Scoring System for Biomaterial Implants, Am. College of Toxicology meeting, Palm Springs, CA, Nov 7-10, 2004; Abstract published. <i>Int. J. Toxicol.</i> 2004, 23 p. 384		
US FDA-CDRH. Guidance document for testing biodegradable polymer implant devices (DRAFT); Disponible en: www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080265.htm		
U.S. Pharmacopeia, Biological reactivity tests, in-vivo		
Pizzoferrato A., Savarino L., Stea S., Tarabusi C. Result of Histological Grading on 100 cases of Hip		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Prosthesis Failure. <i>Biomaterials</i> . 1988, 9 pp. 314–318		
Yamada T., Nakaoka R., Sawada R., Matsuoka A., Tsuchiya T. Effects of Intracerebral Microinjection of Hydroxylated –[60]Fullerence on Brain Monoamine Concentrations and Locomotor Behaviour in Rats. <i>J. Nanotechnol.</i> 2009, 9 pp. 1–8		
Fanning N.F., Willinsky R.A., ter Brugge K.G. Wall Enhancement, Edema, and Hydrocephalus After Endovascular Coil Occlusion of Intradural Cerebral Aneurysms. <i>J. Neurosurg.</i> 2008, 108 (6) pp. 1074–1086		
Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. <i>Gend. Med.</i> 2005, 2 (3) pp. 137–145		
Exploring the Biological Contribution to Human Health. In: <i>Does Sex Matter</i> Witzemann T.M., & Pardue M.L. eds.). Institute of Medicine, National Academy Press, 2001		
Carmichael N.M., Charlton M.P., Dostrovsky J.O. Sex Differences in Inflammation Evoked by Noxious Chemical, Heat and Electrical Stimulation. <i>Brain Res.</i> 2009, 1276 pp. 103–111		
Bolon B. "Current Pathology Techniques" Symposium Review: Advances and Issues in Neuropathology. <i>Toxicol. Pathol.</i> 2008, 36 pp. 871–889		
ISO 11979-5, <i>Ophthalmic implants — Intraocular lenses — Part 5: Biocompatibility</i>		
Polikov V.S., Tresco P.A., Reichert W.M. Response of Brain Tissue to Chronically Implanted		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Neural Electrodes. <i>J. Neurosci. Methods.</i> 2005, 148 pp. 1–18		
Tikka T., Fiebich B.L., Goldsteins G., Keinanen R., Koistinaho J. Minocycline, a Tetracycline Derivative, is Neuroprotective Against Excitotoxicity by Inhibiting Activation and Proliferation of Microglia. <i>J. Neurosci.</i> 2001, 15 pp. 2580–2588		
Jordan W.H., Young J.K., Hyten M.J., Hall D.G. Preparation and analysis of the central nervous system. <i>Toxicol. Pathol.</i> 2011, 39 pp. 58–65		
Therin M., Christel P., Meunier A. Analysis of the general features of the soft tissue response to some metals and ceramics using quantitative histomorphometry. <i>J. Biomed. Mater. Res.</i> 1994, 28 (11) pp. 1267–1276		
ISO 10993-11, <i>Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity</i>		

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