Fuente : Diario Oficial de la Federación

NOM-063-SSA1-1993

NORMA OFICIAL MEXICANA, QUE ESTABLECE LAS ESPECIFICACIONES SANITARIAS DE LAS VALVULAS CARDIACAS.

LUIS MOUREY VALDES, Director General de Control de Insumos para la Salud, por acuerdo del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 38 fracción II, 45, 46 fracción II, 47 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 8o. fracción IV y 12 fracción II del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud.

CONSIDERANDO

Que con fecha 15 de diciembre de 1993, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Dirección General de Control de Insumos para la Salud presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 20 de abril de 1994, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes noventa días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, fueron publicadas previamente a la expedición de esta Norma en el Diario Oficial de la Federación, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se expide la siguiente: NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-063-SSA1-1993, QUE ESTABLECE LAS ESPECIFICACIONES SANITARIAS DE LAS VALVULAS CARDIACAS.

INDICE

PREFACIO
0. INTRODUCCION
1. OBJETIVO
2. CAMPO DE APLICACION
3. REFERENCIAS
4. DEFINICIONES, SIMBOLOS Y ABREVIATURAS
5. ESPECIFICACIONES
6. METODOS DE PRUEBA.
7. PRUEBA DE LOS COMPONENTES
8. PRUEBAS DE LOS SUSTITUTOS DE VALVULAS CARDIACAS
9. PRUEBA DE ESTERILIDAD
10. PRUEBA DE PIROGENOS
11. PRUEBA DE SEGURIDAD
12. PRUEBA DE METALES PESADOS
13. PRUEBA DE OXIDO DE ETILENO RESIDUAL
14. EMPACADO Y ETIQUETADO
15. CONCORDANCIA CON NORMAS INTERNACIONALES
16. OBSERVANCIA DE LA NORMA
17. VIGENCIA DE LA NORMA

APENDICE A NORMATIVO
APENDICE B INFORMATIVO

PREFACIO

Las Unidades Administrativas que participaron en la elaboración de esta Norma son: Dirección General de Control de Insumos para la Salud de la Secretaría de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA): Sección de Productos Auxiliares para la Salud, Cámara Nacional de la Industria de la Transformación (CANACINTRA): Consejo Paramédico y las siguientes empresas: Cardiotec, S.A. de

C.V., Medtronic, S.A. de C.V., Productos Adex, S.A. de C.V., Labamo, S.A. de C.V., Instrumed de México, Baxter, S.A. de C.V. y Biomédica Mexicana, S.A. de C.V.

0. Introducción

Partiendo de la base de que la válvula protésica del corazón ideal no ha sido diseñada, es necesario admitir que la Norma Oficial Mexicana no corresponde a un diseño óptimo. Esta Norma Oficial Mexicana por lo tanto tiene restricciones con la idea de no inhibir las innovaciones ni los nuevos desarrollos. La Norma Oficial Mexicana especifica tipo de pruebas y requisitos indispensables de los aparatos; lo cual será descrito con precisión para que el especialista las exija con mejor información y sea capaz de escoger la prótesis adecuada. Puesto que es imposible especificar la forma en que la válvula ha de comportarse durante su implante, la Norma Oficial Mexicana se centrará en las especificaciones de pruebas in vitro, en animales y evaluación clínica. Asimismo hará especificaciones de empaques y marbetes.

Cuando los materiales hayan sido seleccionados como innovación deberán hacerse atributos de sus características físicas, químicas y de biocompatibilidad. En cambio cuando estos materiales hayan sido seleccionados en un nuevo desarrollo entre los que ya han sido usados en otros, estos estudios no se consideran necesarios.

Esta Norma Oficial Mexicana incluye los requerimientos para estudios hidráulicos in vitro y pruebas de fatiga acelerada y exige la cuantificación de los hallazgos.

1. Objetivo

Esta Norma Oficial Mexicana especifica varios métodos de prueba y hace recomendaciones con respecto a las características de funcionamiento del equipo que se ha de usar para determinar las propiedades biológicas y mecánicas de los sustitutos de válvulas cardiacas de todos tipos y los materiales de los cuales están hechas.

También se hacen recomendaciones para pruebas en vivo y evaluación clínica y para los reportes de resultados de todo tipo de pruebas y evaluaciones cubiertas por esta Norma Oficial Mexicana. Estas recomendaciones no implican comprometerse a un programa de pruebas completo.

También se presentan especificaciones para el envase y etiquetado de los sustitutos de las válvulas cardiacas.

Esta Norma Oficial Mexicana excluye la consideración de los sustitutos de válvulas cardiacas compuestas, en su totalidad o en parte, de tejidos de origen humano.

NOTA: En el anexo B se da un fundamento de las estipulaciones de esta Norma Oficial Mexicana.

2. Campo de aplicación

Esta Norma es de observancia obligatoria en todas las industrias, laboratorios y establecimientos dedicados a la fabricación, importación y distribución de esas válvulas cardiacas en todo el territorio nacional.

3. Referencias

NOM-Z-13	"Guía para la Redacción, Estructuración y Presentación de las Normas Oficiales Mexicanas"
NOM-CH-2-1975	"Calibradores Verniers".
NOM- CH-28-1976	"Microscopías Opticas".
NOM-Z-12	"Muestreo para la inspección por atributos".
NOM-008-SCFI-1993	"Sistema General de Unidades de Medida".

4. Definiciones, símbolos y abreviaturas

4.1 Definiciones.

Para los fines de esta Norma Oficial Mexicana, se aplican las siguientes definiciones:

4.1.1 Sustitutos de válvulas cardiacas; prótesis de válvulas cardiacas: Dispositivos que se usan para reemplazar o complementar a las válvulas naturales del corazón; éstas se categorizan de acuerdo con la posición en la cual se pretende usarlas (tipo de válvula).

4.1.1.1 Sustituto mecánico de válvula cardiaca: sustituto de válvula cardiaca de origen totalmente sintético.

4.1.1.2 Sustituto biológico de válvula cardiaca: Sustituto de válvula cardiaca que consiste en su totalidad o en parte de tejidos obtenidos de fuentes animales.

4.1.2 Oclusor: Componente(s) del sustituto de válvula cardiaca que se mueve para inhibir el reflujo.

4.1.3 Diámetro de montaje: Diámetro externo de un sustituto de válvula cardiaca que incluye cualquier cubierta donde se quiere que se acople al diámetro más pequeño del tejido huésped (ver figura 1).

4.1.4 Diámetro externo del anillo de sutura: El diámetro externo máximo de un sustituto de válvula cardiaca, incluyendo el anillo de sutura o pestaña (ver figura 1).

4.1.5 Altura del perfil: Dimensión axial máxima de un sustituto de válvula cardiaca en la posición de abierto o cerrado, cualquiera que sea la mayor dimensión (ver figura 1).

4.1.6 Ciclo: Es una secuencia completa de la acción de prueba de un sustituto de válvula cardiaca bajo las condiciones pulsátiles de un flujo.

4.1.7 Frecuencia de ciclo: Número de ciclos completos por unidad de tiempo, expresados normalmente como ciclos por minuto (ciclos/min).

4.1.8 Volumen de llenado: Volumen de fluido que se mueve a través de un sustituto de válvula en la dirección de avance durante un ciclo.

4.1.9 Volumen regurgitante: Volumen de fluido que fluye a través de un sustituto de válvula cardiaca en la dirección de retroceso durante un ciclo; éste es la suma del volumen de cierre y el de fuga (ver figura 2).

4.1.9.1 Volumen de cierre: Es el componente del volumen regurgitante que está asociado con las dinámicas del cierre valvular (ver figura 2).

4.1.9.2 Volumen de fuga: Es el componente del volumen regurgitante que está asociado con la fuga a través de una válvula cerrada (ver figura 2).

4.1.9.3 Fracción regurgitante: Volumen regurgitante expresado como un porcentaje del volumen de llenado.

4.1.10 Fase de avance de flujo: Aquella porción del tiempo en un ciclo durante el cual el flujo de avance ocurre a través de un sustituto de válvula cardiaca.

4.1.11 Raíz cuadrada media del volumen de flujo, volumen de flujo r.m.s.: Es la raíz cuadrada de la media aritmética promediada en el tiempo del valor al cuadrado del volumen de flujo a través de una prueba de un sustituto de válvula cardiaca durante la fase de avance del ciclo.

4.1.12 Volumen de flujo medio: Es la media aritmética del volumen del flujo promediado en el tiempo a través de una prueba de un sustituto de válvula cardiaca durante la fase de avance del ciclo.

4.1.13 Diferencia de presión media: (Anteriormente: gradiente de presión media): Valor de la media aritmética promediada en el tiempo de la diferencia de presión a través del sustituto de válvula cardiaca durante la fase de avance del flujo de un ciclo.

4.1.14 Presión sistólica arterial en la cúspide: es el valor máximo de la presión arterial.

4.1.15 Presión diastólica arterial: Es el valor mínimo de la presión arterial.

4.1.16 Presión arterial media: Media aritmética de la presión arterial promediada en tiempo durante un ciclo.

4.1.17 Volumen simulado de salida cardiaca: Volumen de fluido de avance neto que fluye a través de un sustituto de válvula cardiaca.

4.1.18 Válvula de referencia: Sustituto de válvula cardiaca que se utiliza para medir las condiciones establecidas en el dispositivo de prueba empleado para evaluar al sustituto de válvula cardiaca.

Nota: La válvula de referencia deberá de aproximarse a la válvula de prueba en su tipo, configuración y diámetro de montaje; puede ser un modelo anterior de la misma válvula, si es que esto satisface las condiciones necesarias. Las características de la válvula de referencia deben estar preferentemente bien documentadas tanto con los datos clínicos disponibles como con los datos in vitro.

4.2 Símbolos y abreviaturas.

Ciclos/min	Ciclos por minuto
ml/seg	Mililitro por segundo
cpm	Ciclos por minuto
kPa	Kilo Pascal
mmHg	Milímetro de mercurio
Hz	Hertz
ml	Mililitro
%	Por ciento
L/min	Litro por minuto
r.m.s.	Raíz cuadrada media
ºC	Grado Celsius
K	Grado Kelvin
1 N	Normal
atm	Atmósfera
g	Gramo
kgf	Kilogramo fuerza
cm	Centímetro
ATCC	American Type Culture Collection
UFC/ml	Unidades formadoras de colonias por mililitro
mm	Milímetro
ml/min	Mililitro por minuto

cm^2	Centímetro cuadrado
ml/kg	Mililitro por kilogramo
ppm	Partes por millón
Pb	Plomo
1 M	Molar
nm	Nanómetro
N	Newton
µL	Microlitro

5. Especificaciones

5.1 Generales.

El material utilizado en la elaboración de las distintas partes que integran al producto, debe ser de grado médico. La superficie del producto en contacto con los tejidos vivos del usuario debe ser inerte y no tener posibilidad de liberar partículas o sustancias que puedan disolverse y provocar reacciones tóxicas.

El ensamble de las piezas debe ser firme y no separarse por la acción del uso normal del producto. Asimismo, las partes que lo integran deben estar libres de defectos como: roturas, nódulos, fisuras, rayones, etc.

5.2 Especificaciones del producto.

Determinación	**Especificación**
Esterilidad	Debe ser estéril
Pirógenos	Debe estar libre de pirógenos
Funcionamiento Hidrodinámico	Debe cumplir con 8.3
Prueba de durabilidad	Debe cumplir con 8.4
Resistencia de los ensambles N	24.52 mínimo
Oxido de etileno residual ppm	250 máximo
Metales pesados ppm	
En plásticos	1 máximo
En hules	5 máximo
Prueba de seguridad	Debe de cumplir con 11.0

6. Métodos de prueba

Prueba de materiales

6.1 Requerimientos y procedimientos.

Todos los materiales usados deberán estar identificados en sus características específicas: Los métodos de identificación y de especificación de características deben ser los relevantes para los materiales observados (ver anexo A). La evaluación por seguridad biológica y compatibilidad deberá hacerse de acuerdo con los principios aceptados generalmente y con los métodos para los materiales que se intentan en un periodo largo de implantación. Los resultados de las pruebas deberán ser reportados.

6.2 Reporte de la prueba.

Cada reporte de prueba deberá incluir la siguiente información:

6.2.1 El fundamento de la prueba.

6.2.2 La identidad del material de prueba (ejemplo: Nombre genérico, químico o fuente biológica).

6.2.3 Identificación de la muestra (ejemplo: Número de lote).

6.2.4 Número de muestras probadas.

6.2.5 El método de prueba usado y cuando se utilice un método de prueba diferente a la prueba específica de un estándar internacional, los detalles completos del procedimiento de prueba.

6.2.6 Resultados de la prueba.

7. Pruebas de los componentes

7.1 Requerimientos y procedimientos.

Las muestras de los componentes de válvulas cardiacas deberán haber sido probadas para compatibilidad biológica, durabilidad y características mecánicas y se deberán reportar los resultados. La prueba del sustituto de válvula cardiaca completo deberá satisfacer los requerimientos para la prueba de componentes.

7.2 Reportes de prueba.

Cada reporte de prueba deberá incluir la siguiente información:

7.2.1 El fundamento para la prueba.

7.2.2 Una descripción del artículo(s) probados.

7.2.3 El número de muestras examinadas.

7.2.4 Detalles del método de prueba usado.

7.2.5 Resultados de la prueba.

8. Pruebas de los sustitutos de válvulas cardiacas

8.1 Generalidades.

Todos los sustitutos de válvulas cardiacas que van a ser evaluados deberán tener la calidad apropiada para ser implantados en humanos. Antes de la prueba, cada sustituto de válvula cardiaca deberá haber sido esterilizado por el proceso usado o el que se intenta usar por el fabricante con el propósito de producción. En el caso de un sustituto de válvula cardiaca que pueda ser reesterilizado por el usuario, éste también deberá ser sometido al número máximo recomendado de ciclos de reesterilización usando el método que el fabricante establece como el peor procedimiento de reesterilización.

8.2 Descripción.

Los detalles de cada sustituto de válvula de prueba y las referencias de la válvula que incluyen su identificación, tipo (ejem: Aórtico o mitral), diámetro de montaje, diámetro del anillo externo de sutura y la altura de perfil que deberán siempre ser incluidos.

Los detalles del sustituto de válvula cardiaca de prueba, incluyendo los materiales con los que está hecho, y si es conveniente, el peso específico, la masa y la trayectoria del oclusor deberán ser incluidos.

8.3 Funcionamiento hidrodinámico.

8.3.1 Aparato de prueba y fluidos.

8.3.1.1 El duplicador de flujo pulsátil para probar las prótesis.

El duplicador cardiaco:

8.3.1.1.1 Debe producir las formas de las curvas de presión y flujo que se obtienen en el humano adulto sano (ver figura 3).

Debe ser considerado que para realizar la prueba, no solamente debe realizarse en un pulsador.

8.3.1.1.2 Debe manejar el volumen de llenado variable de 100 ml/min por lo menos.

8.3.1.1.3 El duplicador debe tener la capacidad de variar ciclos por minuto de la bradicardia severa (20 cpm) hasta la taquicardia severa (200 cpm). Las pruebas deben ser hechas en las 3 condiciones bradicardia, frecuencia normal y taquicardia.

8.3.1.1.4 La relación sístole-diástole debe ser variada en la bradicardia de 35 ± 5% del tiempo total del ciclo para la fase sistólica, de 45 ± 5% para la frecuencia normal y de 50% para la taquicardia.

8.3.1.1.5 Las dimensiones de las cámaras cardiacas son irrelevantes para estas pruebas, en tanto que se obtengan las curvas adecuadas de presión y flujo.

8.3.1.1.6 El duplicador debe reproducir 2 características de la circulación sistémica.

Primero, debe tener la capacidad de almacenar energía y devolverla como lo hacen los grandes vasos (compliance).

Segundo, debe tener rigidez suficiente para caracterizar a la presión (alta, normal y baja) que representará el estado de contracción de las arteriolas. El retorno venoso debe ser el mismo que la eyección y por lo tanto cuando se mida el gasto a expensas del retorno, debe ser suplido el sistema con una cantidad igual de fluido de prueba.

8.3.1.1.7 La simulación del pico de la presión sistémica debe ser de 16 ± 1 kPa (120 ± 7.5 mmHg) y la presión diastólica debe ser de 10 ± 0.5 kPa (80 ± 3.8 mmHg).

8.3.1.1.8 Las curvas obtenidas de la relación presión-tiempo deben proporcionar datos para poder medir uno u otro factor.

8.3.1.1.9 Los equipos deben proveer al personal científico medios para ver y fotografiar la válvula en cualquiera de los momentos del ciclo.

8.3.1.2 Precisión de los equipos de medición.

8.3.1.2.1 El sistema electrónico de amplificación y registro debe tener una frecuencia natural de 20 Hz y la exactitud debe asegurar variaciones máximas de ± 0.15 kPa (± 1 mmHg).

8.3.1.2.2 Todo equipo que mida el flujo, reflujo y fracción regurgitante debe tener una exactitud de medida de ± 1 ml.

8.3.1.2.3 Cualquier otro equipo de medición que se use debe tener una exactitud de ± 5% de la escala utilizada.

8.3.1.3 Líquido de prueba.

El líquido de prueba debe ser solución salina isotónica, sangre o un fluido equivalente a la sangre. Las propiedades como peso específico, viscosidad a la temperatura de trabajo, etc., deben ser especificadas.

8.3.2.2 Procedimiento.

Probar al menos tres sustitutos de válvula cardiaca para cada diámetro de montaje en la posición que se le intenta utilizar.

Llevar a cabo todas las mediciones y evaluaciones cualitativas sobre un rango de flujo y volumen que correspondan a una salida cardiaca simulada que vaya de los 2.0 L/min hasta por lo menos 7.0 L/min. Usar al menos cuatro salidas cardiacas simuladas. Llevar a cabo al menos 10 mediciones de cada variable y calcular la media y la desviación estándar. Estas 10 mediciones deberán obtenerse ya sea de ciclos seleccionados al azar o consecutivos.

Evaluar cualitativamente y documentar la acción de apertura y cierre de cada sustituto de válvula cardiaca. Si es posible, investigar cualitativamente el campo del flujo en la vecindad inmediata del sustituto de válvula cardiaca.

Determinar los siguientes parámetros.

8.3.2.2.1 La diferencia de presión media a través del sustituto de válvula cardiaca de prueba.

8.3.2.2.2 La media y el volumen del flujo r.m.s. a través del sustituto de válvula cardiaca de prueba.

8.3.2.2.3 El volumen de llenado.

8.3.2.2.4 La frecuencia del ciclo.

8.3.2.2.5 La presión arterial media durante todo el ciclo.

8.3.2.2.6 La duración del flujo de avance a través del sustituto de válvula cardiaca de prueba, como porcentaje del tiempo del ciclo.

8.3.2.2.7 El volumen regurgitante a tres ciclos de frecuencia, incluyendo el volumen de cierre, el volumen de fuga (ver fig. 2) y la presión diferencial media correspondiente a través de la válvula cerrada.

8.3.3 Reporte de la prueba.

El reporte de la prueba deberá incluir la siguiente información:

8.3.3.1 Una descripción del fluido de prueba, incluyendo su origen biológico o sus componentes químicos así como su temperatura, viscosidad y peso específico bajo las condiciones de prueba.

8.3.3.2 Una descripción del duplicador de pulso, como se especifica en 8.3.1.1 y los componentes principales del circuito de prueba y de los aparatos asociados, incluyendo un diagrama esquemático del sistema proporcionando las dimensiones relevantes de la cámara, los detalles de la localización de los sitios de medición de presión en relación con el plano medio del anillo de sutura de la válvula, así como una presión representativa y un flujo en forma de onda de aproximadamente 70 ciclos/min.

8.3.3.3 Una evaluación que incluya la documentación apropiada para la acción de apertura y cierre de un sustituto de válvula cardiaca representativo de prueba y de ser posible, su campo de flujo adyacente bajo las condiciones enunciadas.

8.3.3.4 Detalles de las siguientes variables de prueba de funcionamiento (la media, el rango y la desviación estándar) en cada salida cardiaca simulada, para cada sustituto de válvula cardiaca de prueba y sus válvulas de referencia, presentando los datos en forma tabular o gráfica según convenga:

8.3.3.4.1 La salida cardiaca simulada.

8.3.3.4.2 La frecuencia del ciclo.

8.3.3.4.3 La duración de la fase de avance de flujo como porcentaje en el tiempo del ciclo.

8.3.3.4.4 El volumen de llenado.

8.3.3.4.5 La media y el volumen de flujo r.m.s.

8.3.3.4.6 La diferencia de presión media.

8.3.3.4.7 El volumen regurgitante, la fracción regurgitante, el volumen de cierre, el volumen de fuga y la diferencia de presión media correspondiente a través de la válvula cerrada.

8.3.3.4.8 La presión arterial media durante el ciclo completo (sólo para los sustitutos de válvula aórtica).

8.3.3.5 Un registro permanente de por lo menos 10 ciclos consecutivos de las presiones simultáneas y dependientes del tiempo proximales y distales al sustituto de válvula cardiaca y al volumen de flujo que lo atraviesa.

8.4 Prueba de durabilidad (ver la claúsula B.1 del anexo B).

8.4.1 Objetivo.

El objetivo del procedimiento de prueba es el proveer información en el cambio de la forma y durabilidad in vitro de los sustitutos de válvula cardiaca, este procedimiento se lleva a cabo a una frecuencia acelerada seleccionada de tal forma que las condiciones especificadas en 8.4.2.1.1 y 8.4.2.1.2 del 8.4.2.1 sean logradas.

8.4.2 Fluidos y los aparatos de prueba.

8.4.2.1 Aparatos de prueba.

Los aparatos de prueba deberán:

8.4.2.1.1 Producir una apertura y un cierre completos del sustituto de válvula cardiaca durante cada ciclo.

8.4.2.1.2 Permitir la evaluación objetiva de la acción de apertura y cierre del sustituto de válvula cardiaca bajo prueba.

8.4.2.2 Fluido de prueba.

El fluido de prueba deberá ser solución salina o agua destilada.

8.4.3 Procedimiento.

Probar al menos tres sustitutos de válvula cardiaca de cada uno de los diámetros de montaje más grande, medio y más pequeño y también, al menos, una válvula de todos los diámetros de montaje intermedio.

Continuar la prueba hasta que cualquiera de las válvulas falle o hasta que se completen al menos 380 x 106 ciclos. Durante la prueba examinar cada sustituto de válvula cardiaca al menos cada 38 x 106 ciclos. Si hay una falla, se deberán definir y documentar los modos de falla y sus causas más probables.

Nota: Durante la prueba se pueden presentar daños estructurales y deterioros funcionales. Ejemplos de daño estructural pueden incluir hoyos, rasgaduras, delaminación masiva, deshilachado, problemas de coaptación, fractura, deformación excesiva de la válvula, falla de cualquier componente individual, alguna otra falla mecánica y desgaste. Ejemplos de deterioro funcional pueden incluir regurgitación excesiva y una excesiva caída de presión a través de la válvula.

8.4.4 Reporte de la prueba.

El reporte de la prueba deberá incluir la siguiente información:

8.4.4.1 Una descripción del fluido de prueba, incluyendo su origen biológico o componentes químicos, así como su temperatura, viscosidad y peso específico bajo las condiciones de prueba.

8.4.4.2 Las especificaciones y una descripción de la prueba y los aparatos asociados (ver 8.4.2.1), incluyendo un diagrama esquemático del sistema.

8.4.4.3 La frecuencia del ciclo.

8.4.4.4 Descripción detallada de la apariencia de la prótesis al completar la prueba, cambios estructurales y daños. Cualquier daño podrá ser caracterizado por medios que se consideren apropiados, por ejemplo pruebas histológicas.

8.5 Pruebas en animales.

8.5.1 Objetivo.

El objetivo de las pruebas en animales es obtener datos relativos al funcionamiento del sustituto de válvula cardiaca in vivo y a la respuesta del huésped por lo menos en cinco animales de la misma especie que han sobrevivido por lo menos tres meses después de la implantación. Estos datos también deberán incluir los obtenidos de los animales que no sobrevivieron este periodo de tres meses. De esta forma, cada animal en el cual se ha implantado un sustituto de válvula cardiaca deberá ser sometido a un examen postmortem.

Estas pruebas no son estrictamente necesarias cuando se usen diseños y materiales ya usados en otras marcas. Las pruebas en animales deberán contener la siguiente información:

8.5.1.1 Una evaluación del funcionamiento hemodinámico durante o después del tercer mes posterior a la implantación: Esta deberá incluir mediciones de la diferencia de presión a través del sustituto de válvula cardiaca, la salida cardiaca y una evaluación de la regurgitación.

8.5.1.2 Una evaluación de cualquier cambio estructural del sustituto de válvula cardiaca.

8.5.1.3 Una evaluación de las consecuencias hematológicas del implante.

8.5.1.4 Una evaluación de toda consecuencia patológica en los órganos principales.

8.5.2 Reporte de pruebas.

El reporte de pruebas deberá contener la siguiente información:

8.5.2.1 Una descripción detallada del modelo animal empleado, el fundamento para su uso (ver B.2) y la evaluación clínica antes de la prueba de cada animal.

8.5.2.2 Un reporte microscópico patológico completo de cada animal en el cual se implantó un sustituto de válvula cardiaca, incluyendo los animales que no sobrevivieron al periodo mínimo posterior a la implantación: Este reporte deberá incluir los registros visuales del sustituto de válvula cardiaca in situ y los resultados del examen macroscópico incluyendo registros visuales de cualquier tromboembolismo de los órganos principales; si el animal no fue sacrificado, se deberá mencionar la causa de su muerte.

8.5.2.3 El nombre y dosis de los medicamentos que recibió el animal durante el periodo de supervivencia, especialmente de aquellos medicamentos que alteran la hemostasis.

8.5.2.4 Una descripción y los resultados de todos los estudios de sangre que se hayan realizado, incluyendo el tiempo transcurrido entre el implante y estos estudios.

8.5.2.5 Un reporte del funcionamiento hemodinámico postoperatorio del sustituto de válvula cardiaca incluyendo la diferencia de presión a través del sustituto de válvula cardiaca, mediciones de la salida cardiaca y una evaluación de la regurgitación.

8.5.2.6 Un reporte del aspecto del sustituto de válvula cardiaca explantado, incluyendo un registro visual y una evaluación de cambios estructurales, es decir, daño macroscópico, degeneración de los materiales, deformación y

calcificación; si es apropiado, se deberá evaluar el estado funcional del sustituto de válvula cardiaca, por ejemplo, con pruebas hidrodinámicas según se describe en 8.3.

8.6 Evaluación clínica (ver B.3).

8.6.1 Objetivo.

El objetivo de la evaluación clínica es obtener datos acerca del funcionamiento del sustituto de válvula cardiaca en humanos bajo condiciones controladas.

8.6.1.1 Número de instituciones.

La evaluación clínica debe ser realizada en una o más instituciones. El número mínimo de prótesis implantadas debe ser de 20 para cada uno de los tipos de válvula que esté siendo estudiada.

8.6.1.2 Número de pacientes.

Se requiere un mínimo de 20 pacientes para reemplazo en posición aórtica y un mínimo de 20 pacientes para la posición mitral para poder ser analizados.

8.6.1.3 Duración del estudio.

El estudio comprenderá un tiempo mínimo de 12 meses después del implante de la última prótesis.

8.6.2 Datos clínicos.

Los datos clínicos especificados del numeral 8.6.2.1 al numeral 8.6.2.3 deben ser reportados para todos los pacientes que reciban una prótesis cardiaca en la institución referida en el numeral 8.6.1.1.

8.6.2.1 Datos de identificación.

Deben de recopilarse los siguientes datos:

8.6.2.1.1 Sexo y fecha de nacimiento del paciente.

8.6.2.1.2 Nombre del investigador.

8.6.2.1.3 Nombre de la institución.

8.6.2.2 Datos preoperatorios.

Deben de recopilarse los siguientes datos:

8.6.2.2.1 Diagnóstico preoperatorio y enfermedades coexistentes.

8.6.2.2.2 Clase funcional de acuerdo a The New York Heart Association.

8.6.2.2.3 Operaciones cardiovasculares previas.

8.6.2.2.4 Evaluación hemodinámica.

8.6.2.2.5 Estudios de sangre, incluyendo perfiles de coagulación y pruebas para hemólisis.

8.6.2.3 Datos operatorios.

Deben de recopilarse los siguientes datos:

8.6.2.3.1 El diagnóstico operatorio.

8.6.2.3.2 El procedimiento(s) operatorio(s).

8.6.2.3.3 La fecha de la operación.

8.6.2.3.4 Modelo, tipo y número de serie de la válvula.

8.6.2.3.5 Diámetro de sutura de la válvula.

8.6.2.3.6 Complicaciones operatorias.

8.6.3 Reporte de la evaluación clínica.

El reporte debe incluir la tabulación de la información especificada en 8.6.2.1 a 8.6.2.3 y la siguiente información:

8.6.3.1 Análisis de los rangos de sobrevida y los rangos de ausencia de complicaciones usando técnicas actuariales.

8.6.3.2 Muertes y complicaciones con el análisis apropiado y fundamento.

8.6.3.3 Los resultados en términos de:

8.6.3.3.1 Sobrevida total.

8.6.3.3.2 Rango de sobrevida para cualquier complicación.

8.6.3.3.3 Rango de sobrevida para complicaciones específicas (incluyendo trombosis de la válvula, embolismo sistemático, hemorragia relacionada con anticoagulación, endocarditis, disfunción de la prótesis, reoperación y fuga perivalvular).

9. Prueba de esterilidad

9.1 Objetivo.

El objetivo de esta prueba es la detección de formas viables de microorganismos, en medios de cultivo adecuados para crecimiento de bacterias, hongos y levaduras, que se encuentren como contaminantes en productos estériles para la comprobación de la esterilidad del producto.

9.2 Metodología de la prueba.

9.2.1 Realizar de acuerdo a lo establecido en el Método General de Análisis "Esterilidad" de la última edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

9.2.2 Selección de muestras.

Seleccionar el número de muestras por analizar de acuerdo a la Tabla 1. Las pruebas de esterilidad se pueden realizar por dos métodos: 1) Directo y 2) Filtración a través de membrana. El método de elección es el de filtración a través de membrana.

TABLA 1.- NUMERO DE MUESTRAS SELECCIONADAS

LOTES	NUMERO DE MUESTRAS
Menores a 100 unidades	2
Menores a 500 unidades y mayores a 100	6
Menores a 1000 unidades y mayores a 500	8
Mayores a 1000 unidades	10

METODO DIRECTO.

Cuando no es posible la inmersión del producto, se debe seleccionar la parte más difícil de esterilizar y dividirla en dos o más porciones, transferir asépticamente a cada uno de los tubos conteniendo medio A y tubos de medio B. Mezclar suavemente. Incubar al menos durante 14 días a 303 K - 308 K (30ºC-35ºC) los tubos con medio A y a 293 K - 298 K (20ºC-25ºC) los tubos con medio B. Revisar los tubos para la observación de crecimiento microbiano los días 3, 4, 5, 7, 8 y 14 de incubación. Cuando el material de prueba enturbia el medio y la presencia o ausencia de contaminación no puede ser determinada por observación visual, transferir porciones adecuadas del medio conteniendo la muestra a tubos con medio sin inocular, durante el periodo del 3o. al 7o. día de incubación. Continuar la incubación de todos los tubos por un total de 14 días a partir de la primera incubación.

METODO DE FILTRACION A TRAVES DE LA MEMBRANA.

Equipo.- Una unidad de filtración consistente de un equipo que facilite el manejo aséptico de las membranas procesadas; consta de un portafiltros, una membrana filtrante con tamaño de poro 0.45 ± 0.2 micras y diámetro de 47 mm, con velocidad de flujo de 55 a 75 ml/min de agua destilada a través de un área filtrante de 1 cm² bajo una presión de mercurio de 70 cm. La unidad puede estar esterilizada con la membrana o éstas pueden esterilizarse separadamente, pero cuidando que se mantengan las características originales del filtro. En caso de que el producto sea un aceite, asegurarse de que la(s) membrana(s) estén perfectamente secas.

En la prueba testigo se debe filtrar 100 ml de solución I, de acuerdo a 9.2.1.

Líquidos solubles en solventes acuosos.- Transferir asépticamente el volumen indicado en el método descrito en 9.2.1 del producto en prueba en 1 o 2 equipos de filtración y filtrar. Colocar cada membrana o la mitad de ella en un tubo conteniendo medio A y la otra membrana o la mitad restante a un tubo con medio B. Incubar durante no menos de 7 días, manteniendo el medio A a 303 K - 308 K (30 ºC-35 ºC) y el medio B a 293 K - 298 K (20 ºC-25 ºC). En los casos en que el producto sea altamente viscoso y no se filtre fácilmente, incrementar el número de equipo(s) necesario(s) para filtrar el volumen indicado y la mitad del número de membranas utilizadas, son sembradas en su respectivo medio de cultivo.

Equipos.- Para equipos en los que únicamente la parte interior debe ser estéril, pasar asépticamente suficiente volumen de solución I a través de cada equipo, para recoger al menos 100 ml de solución. Proceder como se indica en "líquidos solubles" empezando con "transferir asépticamente el volumen indicado".

9.3 Interpretación.

Examinar los tubos de prueba en los tiempos establecidos. Si no se observa turbiedad o crecimiento debido a desarrollo microbiano, el producto cumple los requisitos de la prueba de esterilidad. Si se observa desarrollo microbiano pero hay evidencias de contaminación accidental o los tubos testigos se encuentran contaminados, la prueba se descarta y debe repetirse con el mismo número de muestras. Si se observa crecimiento o turbiedad debido a desarrollo microbiano y los tubos testigos pasan la prueba, realizar una tinción de Gram para observar morfología microscópica y repetir la prueba con el doble de muestras, utilizando las mismas condiciones de la primera muestra. Si no se observa crecimiento microbiano al término del periodo de incubación de la segunda prueba, el producto cumple la prueba de esterilidad. Si se observa crecimiento microbiano al término de la segunda prueba pero se comprueba que se utilizó una técnica inadecuada, la segunda prueba se invalida y se repite. Si se observa crecimiento microbiano y la técnica empleada fue satisfactoria, se realiza una tinción de Gram y si la morfología microscópica es la misma que en la primera prueba, el producto no cumple con la prueba de esterilidad.

10. Prueba de pirógenos

10.1 Objetivo.

El objetivo de esta prueba es la verificación de la ausencia de pirógenos en el producto. Basado en el registro del aumento de temperatura en el conejo como respuesta a la presencia de agentes pirogénicos, principalmente endotoxinas, puesto que la reacción fisiológica del conejo a estos agentes es similar a la del hombre.

10.2 Metodologías de prueba.

10.2.1 Recomendaciones especiales.

Utilizar conejos preferentemente de la misma variedad, del mismo sexo, adultos jóvenes, sanos, de un peso no menor de 1,500 kg que hayan sido alimentados con una dieta completa y balanceada libre de antibióticos durante la semana anterior a la prueba. Los animales deben mantenerse alojados en jaulas individuales en un local con temperatura ambiente uniforme, de 293 K - 296 K (20 ºC a 23 ºC), con una variación de ± 3 K (±3 ºC) de la seleccionada, sin ruido o factores que exciten a los animales.

Después de usar los especímenes para una prueba de pirógenos, deberá transcurrir un periodo no menor de 48 horas antes de volverse a usar, si la prueba fue negativa, y de 2 semanas si el conejo presentó un incremento de temperatura de 0.6 K (0.6 ºC) o más, o si estuvo involucrado en una prueba positiva.

Antes de usar los animales por primera vez, cuando no se han usado durante dos semanas, controlarles la temperatura durante 3 días consecutivos antes de la prueba, realizando todos los pasos de una determinación de pirógenos, como se indica en el procedimiento pero omitiendo la inyección.

10.2.2 Equipo y material.

Usar un termómetro clínico adecuado o algún otro sistema de medición de temperatura que proporcione igual o mayor sensibilidad. Estos termómetros o sondas deben ser debidamente calibrados y periódicamente revisados en su sensibilidad. La graduación de la escala deberá ser de 0.1 K (0.1 ºC) y alcanzar la máxima lectura en menos de 5 minutos.

Insertar el sensor de temperatura en el recto del conejo a una profundidad no menor de 7.5 cm, tomar la temperatura después de transcurrido el tiempo necesario para que se tranquilice el animal y el termómetro alcance su lectura correcta. Los sistemas de medición de temperatura se calibran usando como referencia un termómetro certificado que permita medir exactamente de 308 K a 318 K (35ºC a 45 ºC).

Todo el material, tanto de vidrio como agujas o jeringas, debe estar libre de pirógenos, para lo cual se despirogeniza con calor seco a 523 K (250 ºC) por lo menos durante 30 minutos o por otro método que proporcione resultados satisfactorios.

10.2.3 Procedimiento.

Preparación de diluyentes y reactivos.- Todos los diluyentes y reactivos necesarios para la preparación de las muestras o para el enjuague del material, deben ser estériles y libres de pirógenos. Periódicamente se realiza una determinación de pirógenos en paralelo para descartar la posibilidad de que una prueba presente resultados pirogénicos debido al diluyente o al material empleado en la preparación.

Solución libre de pirógenos.- Preparar una solución isotónica de cloruro de sodio, disolviendo en un matraz libre de pirógenos, 9 gramos de cloruro de sodio libre de pirógenos, en agua libre de pirógenos para hacer 1,000 ml. Esterilizar en autoclave a 394 K (121 ºC) por no menos de 20 minutos. Esta solución se prueba para corroborar la ausencia de pirógenos, inyectando 10 ml/kg de peso.

Usar el equipo, animal y diluyentes descritos en el inciso 10.2.1 y mantener a los animales en condiciones ambientales similares a las de sus jaulas. Cuando menos 10 horas antes de la prueba retirar el alimento de los animales, permitiéndoles sólo el acceso al agua. Aislar los conejos que se van a emplear, registrar el peso de cada uno de ellos y colocarlos en cepos individuales, evitar el ruido o cualquier factor que los excite.

Determinar la temperatura testigo de cada animal, tomando lectura cada 30 minutos, hasta que la variación no sea mayor de 0.2 K (0.2 ºC), la última es la temperatura testigo.

Utilizar únicamente grupos de conejos cuya temperatura testigo no varíe en más de 1 K (1 ºC) en la misma prueba, no deben usarse animales con temperatura control superior a 312.8 K (39.8 ºC) o menor a 311.5 K (38.5 ºC). Preparar las soluciones a aplicar de acuerdo a lo establecido en la monografía individual. Calentar la solución aproximadamente a 310 K ± 2 K (37 ºC ± 2 ºC). De acuerdo al peso del animal, inyectar la dosis de prueba de la muestra indicada en la monografía individual, en la vena marginal de la oreja de tres conejos; efectuar la aplicación dentro de los 30 minutos siguientes a la lectura de la temperatura testigo. Tomar la temperatura de los animales 1, 2 y 3 horas después de la inyección.

10.3 Interpretación.

A partir de la temperatura testigo para cada conejo, calcular los incrementos obtenidos con posterioridad a la inyección. Cuando se presente una disminución de temperatura, se considera un incremento de cero. Si ningún conejo

muestra un incremento individual de 0.6 K (0.6 ºC) o más, sobre su temperatura testigo respectiva, y si la suma del incremento mayor de los tres conejos no excede de 1.4 K (1.4 ºC), la muestra cumple con los requisitos para ausencia de pirógenos. Si uno o dos animales muestran aumento de temperatura de 0.6 K (0.6 ºC) o más o si la suma del incremento mayor de los tres conejos excede de 1.4 K (1.4 ºC), repetir la prueba usando cinco conejos más. Si no más de tres conejos de los ocho animales muestran una elevación de temperatura de 0.6 K (0.6 ºC) o más y si la suma de los incrementos mayores de los ocho conejos no es superior a 3.7 K (3.7 ºC), la muestra cumple con los requisitos para ausencia de pirógenos.

11. Prueba de seguridad

11.1 Objetivo.

Esta prueba tiene por objeto la detección de cualquier toxigenicidad inesperada e inaceptable que pudiera haberse introducido durante su manufactura o que hubiese desarrollado durante el almacenamiento del producto. Esta toxigenicidad debe distinguirse de la toxicidad intrínseca del producto.

11.2 Procedimiento.

Realizar la prueba de acuerdo a lo establecido en el Método General de Análisis "Prueba de Seguridad General para Productos Biológicos" de la última edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

12. Prueba de metales pesados

12.1 Objetivo.

Esta prueba tiene por objetivo determinar los metales pesados en los productos terminados, que contengan en su construcción: plásticos, látex y otros elementos elastómeros de origen natural o sintéticos.

12.2 Metodología de la prueba.

12.2.1 Condiciones de prueba.

Se debe efectuar cada prueba en no menos de 5 unidades provenientes de un mismo lote. Los aparatos empleados deben estar debidamente calibrados.

Los disolventes y reactivos deben ser grado reactivo a menos que se indique otro grado. El agua empleada es destilada a no ser que se indique otra pureza. El material de vidrio debe ser de borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica.

12.2.2. Método de análisis para elastómeros.

12.2.2.1 Equipo, reactivos y disolventes para la extracción de la muestra.

12.2.2.1.1 Equipo.

Autoclave. Emplear un autoclave capaz de mantener una temperatura de 394 K ± 2 K (121 ºC ± 2 ºC) equipado con un termómetro, un manómetro y válvula reguladora de presión.

Tubo de comparación de color (Nessler).

12.2.2.1.2 Reactivos.

Solución de ácido acético 1 N

Nitrato de plomo

Solución tipo concentrada de nitrato de plomo

Acido sulfúrico

Solución tipo concentrada de plomo.

Preparación de la solución concentrada de nitrato de plomo.

Disolver 159.8 mg de nitrato de plomo en 100 ml de agua, a la que se le ha agregado 1 ml de ácido nítrico, enseguida diluir con agua hasta 1000 ml. Esta solución se guarda en recipientes de vidrio que no contengan sales solubles de plomo, 1 ml = 1 mg de Pb (conservar en refrigeración).

Solución tipo de plomo.

Preparar la solución el mismo día de la prueba.

Diluir 10 ml de la solución tipo concentrada de nitrato de plomo, con agua hasta 100 ml. Cada ml de la solución tipo de plomo equivale a 0.01 mg de plomo = 10 ppm.

0.01 mg x 1000 = 10 ppm

0.5 ml = 5 ppm

12.2.2.1.3 Disolvente para la preparación de la muestra: Agua purificada.

12.2.3 Preparación de la muestra.

Seleccionar una muestra del producto a probar y cortarla en porciones de tal manera que se obtenga un área de 100 cm^2, colocar en un recipiente adecuado para la extracción, añadir 300 ml de agua purificada y tapar con un vaso de boca ancha invertido.

Introducir el recipiente conteniendo la muestra al autoclave y someterlo a una temperatura de 394 K ± 0.5 K (121 ºC ± 0.5 ºC) durante 30 min. Enfriar el recipiente y decantar en un tamiz de acero inoxidable para retener la muestra en el recipiente.

Enjuagar con 100 ml de agua purificada y agitar suavemente desechando el agua del enjuague. Repetir el enjuague con una segunda porción de 100 ml de agua purificada.

12.2.3.1 Extracción de agua purificada.

Colocar la muestra preparada como se indica en el inciso 12.2.3; en un recipiente adecuado para la extracción y añadir 200 ml de agua purificada. Tapar el recipiente para la extracción con un vaso de boca ancha invertido.

Introducir el recipiente conteniendo la muestra al autoclave, dejar que el líquido dentro del recipiente alcance la temperatura de extracción. Extraer a 394 K ± 2 K (121 ºC ± 2 ºC) durante 2 horas. Enfriar el autoclave rápidamente a temperatura ambiente.

12.2.4 Preparación del blanco.

12.2.4.1 Preparación del blanco con agua purificada.

Tratar un recipiente para extracción que únicamente contenga el disolvente (agua purificada) sin la muestra de la misma forma que se indica en el punto 12.2.3.1.

Transferir por separado 20 ml del extracto de la muestra tratado con disolventes (agua purificada) y 20 ml del blanco correspondiente a cada uno de los tubos de comparación de color. En otros tres tubos transferir por separado 0.5 ml, 1 ml y 2 ml de la solución tipo plomo.

Añadir a cada tubo 2 ml de solución de ácido acético y ajustar el volumen a 25 ml con agua purificada. Añadir 10 ml de la solución de ácido sulfúrico a cada uno de los tubos, mezclar y dejar reposar durante 5 min. Hacer la comparación de color observando los tubos de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco.

Determinar la cantidad de metales pesados en el extracto de la muestra y el blanco en base a la diferencia en intensidad de color observada en los tubos.

El contenido de metales pesados es la diferencia entre la cantidad en el blanco y la cantidad contenida en el extracto de la muestra.

Resultado: 5 ppm como máximo.

12.2.5 Método de prueba para el análisis de plásticos (excepto polietileno).

12.2.5.1 Equipo, reactivos y disolvente para la extracción de la muestra.

12.2.5.1.1 Equipo.

Baño de agua.

12.2.5.1.2 Reactivos.

Solución de ácido acético 1 N.

Solución de hidróxido de amonio 6 N.

Solución saturada de ácido sulfhídrico.

12.2.5.1.3 Disolvente para la extracción de la muestra.

Agua purificada.

12.2.5.2 Preparación de la muestra.

Seleccionar una muestra homogénea de plástico a probar y subdividirla en tiras de aproximadamente 3 mm de ancho por 5 cm de longitud; transferir la muestra a una probeta y añadir 150 ml de agua purificada, agitar durante 30 segundos aproximadamente, decantar y desechar el líquido. Repetir la operación y hacer un segundo enjuague.

Transferir la muestra anterior a un matraz y añadir una cantidad del disolvente para extracción (20 ml por cada 60 cm^2 de superficie de la muestra). Extraer por calentamiento en un baño de agua a 343 K (70 ºC) durante 24 horas. Enfriar el matraz conteniendo la muestra a una temperatura no menor de 295 K (22 ºC), transferir inmediatamente a un recipiente limpio y tapar.

12.2.5.3 Preparación del blanco.

A un matraz que contenga únicamente el disolvente para extracción tratarlo de la misma forma que el matraz que contiene la muestra.

12.2.5.4 Metales pesados.

Transferir 20 ml del extracto de la muestra (filtrar si es necesario) a un tubo de comparación de color de 50 ml, ajustar con solución 1 N de ácido acético o solución 6 N de hidróxido de amonio a un pH entre 3.0 y 4.0, utilizando un papel de intervalos cortos como indicador externo, diluir con agua aproximadamente a 35 ml y mezclar.

En un segundo tubo de comparación de color, colocar 0.1 ml de la solución tipo plomo y añadir 20 ml del blanco. Ajustar con solución 1 N de ácido acético o solución 6 N de hidróxido de amonio a un pH entre 3.0 y 4.0, utilizando papel pH de intervalos cortos como indicador externo, diluir con agua aproximadamente a 35 ml y mezclar.

Añadir 10 ml de solución de ácido sulfhídrico a cada tubo, diluir con agua a 50 ml y mezclar.

12.3 Interpretación.

Cualquier color café producido dentro de los 10 minutos en el tubo que contiene el extracto de la muestra no debe ser más intenso que el producido en el tubo que contiene la solución tipo, al observar ambos tubos de arriba hacia abajo sobre una superficie blanca.

Resultado = 1 ppm como máximo.

13. Prueba de óxido de etileno residual

13.1 Método espectrofotométrico.

13.1.1 Objetivo.

Esta prueba tiene por objetivo comprobar la ausencia de residuos de óxido de etileno contenidos en el producto después de haber sido esterilizado con este gas, y se basa en la determinación cuantitativa a través de la espectrofotometría visible.

13.1.2 Metodología de la prueba.

13.1.2.1 Equipo.

13.1.2.1.1 Aparato de extracción.

Este aparato (fig. 4) está constituido por un matraz balón de fondo redondo de 140 mm de diámetro y 1000 ml de capacidad, dotado de tres bocas (a, b y c) con juntas esmeriladas destinadas a colocar en la boca esmerilada (b) un refrigerante (B) de 330 mm de longitud, con una boca esmerilada 24/40 colocándole arriba de la entrada de aire un tubo capilar, el cual va conectado a un frasco lavador (1) de 200 ml de capacidad.

El matraz debe ser colocado sobre un calentador redondo (2) y en la boca (a) un refrigerante (A) que debe estar orientado a dos frascos (3 y 4) de Deware montados en serie, de 220 mm de altura y 25 mm de diámetro, los cuales deben contener hielo picado y en cuyo interior se encuentran dos frascos (3a y 4a); la boca (c) es para la adición de soluciones. Finalmente un tubo en ángulo unido al frasco (4a) y a un frasco lavador (5a) de 200 ml de capacidad.

13.1.2.1.2 Estabilización del aparato de extracción.

Introducir en el frasco lavador (1) una solución preparada por disolución de 1.7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 3.3 ml de trietanolamina y 100 ml de agua.

Colocar dentro del matraz balón (2) de 1000 ml, 150 ml de agua destilada, dentro de los dispositivos (3a y 4a) 40 ml de agua a 273 K (0 ºC) y dentro del frasco lavador (5) 50 ml de agua.

Poner a ebullición el contenido del matraz balón hasta observar en la trampa de agua (5) la salida de burbujas a una velocidad de 4 burbujas por minuto.

13.1.2.1.3 Espectrofotómetro de absorción visible.

Este equipo cuenta con una lámpara de tungsteno y celdas de absorción de vidrio o cuarzo.

13.1.2.1.4 Refrigerantes (2) ver fig. 4.

13.1.2.1.5 Frascos lavadores (2) ver fig. 4.

13.1.2.1.6 Frascos Deware con un frasco cada uno en su interior, ver fig. 4.

13.1.2.1.7 Balanza analítica con precisión de 0.01 mg.

13.1.2.2 Reactivos.

13.1.2.2.1 Material usual de laboratorio.

13.1.2.2.2 Matraz de vidrio fondo redondo dotado de 3 orificios esmerilados 24/40.

13.1.2.2.3 Sal sódica de ácido cromotrópico.

13.1.2.2.4 Tres juntas esmeriladas 24/40.

13.1.2.2.5 Clorhidrato de hidroxilamina.

13.1.2.2.6 Tubería de vidrio.

13.1.2.2.7 Trietanolamina.

13.1.2.2.8 Etilen glicol.

13.1.2.2.9 Solución de hidróxido de sodio 0.5 N.

13.1.2.2.10 Solución de peryodato de sodio 0.1 M.

13.1.2.2.11 Solución de sulfito de sodio al 11%.

13.1.2.2.12 Acido sulfúrico concentrado.

13.1.2.2.13 Solución de ácido sulfúrico 0.5 N.

13.1.2.2.14 Solución de ácido sulfúrico 18 N.

13.1.2.3 Preparación de las soluciones patrón.

Determinar con exactitud una masa de 1.4 g de etilen glicol, diluir a 1000 ml con agua, tomar una alícuota de 10 ml de esta solución y diluir a 100 ml de agua.

Colocar en una serie de cinco matraces volumétricos de 100 ml, alícuotas de 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml y 5 ml, respectivamente, de la solución anterior de etilen glicol. Agregar a cada uno de ellos 2 ml de solución de peryodato de sodio 0.1 M dejándolo en contacto permanente durante un tiempo de 15 min con agitación frecuente. Adicionar una alícuota de 2 ml de solución de sulfito de sodio al 11% y aforar a 100 ml con agua.

Transferir una alícuota de 5 ml de la solución proveniente del primero de los matraces tratados anteriormente a un matraz volumétrico de 100 ml, colocar en hielo, adicionar gota a gota 5 ml de una mezcla que contenga 0.10 g de la sal sódica de ácido cromotrópico en 2 ml de agua y 50 ml de ácido sulfúrico concentrado.

Repetir la misma operación con los cuatro matraces restantes.

Colocar los tubos de ensayo a baño María durante 10 minutos, enfriar a temperatura ambiente y completar a 100 ml con ácido sulfúrico 18 N.

Estas soluciones contienen respectivamente el equivalente 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 y 2.5 ppm como óxido de etileno.

13.1.2.4 Preparación de la muestra.

Determinar con exactitud una masa de 16 g de la muestra, recortarla en fragmentos de aproximadamente 0.10 g (para equipos constituidos por varias partes o materiales, se deberán desechar aquellas que no forman parte integral del equipo, ejemplo: envases, protectores y otros) y colocarla dentro del matraz balón del aparato de extracción preparado y estabilizado como se indicó en los puntos 13.1.2.1.1 y 13.1.2.1.2 .

Destilar de 45 a 60 min. Transcurrido el tiempo de destilación indicado, desmontar los frascos 3a y 4a y vaciar su contenido dentro de un matraz de 150 ml de capacidad con un tapón esmerilado 24/40. Lavar los frascos vaciando las aguas de lavado en el matraz (*). Adicionar 1 ml de ácido sulfúrico 0.5 N, cerrar herméticamente el matraz y colocarlo en un baño María en ebullición durante 1 h. Enfriar a temperatura ambiente, neutralizar la solución con 1 ml de hidróxido de sodio 0.5 N y transvasar a un matraz volumétrico (*) y aforar con agua. Transferir una alícuota de 5 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 ml y continuar el tratamiento de la muestra de igual manera que las soluciones patrón desde la oxidación peryódica (punto 13.1.2.3).

13.1.2.5 Preparación del blanco.

Colocar en un matraz de 150 ml de capacidad con tapón esmerilado 24/40, 80 ml de agua, adicionar 1 ml de ácido sulfúrico 0.5 N, cerrar herméticamente el matraz y colocarlo en un baño María en ebullición durante 1 h. Enfriar a temperatura ambiente, neutralizar la solución con 1 ml de hidróxido de sodio 0.5 N y transvasar a un matraz volumétrico de 100 ml y continuar el tratamiento del blanco de igual manera que las soluciones patrón desde la oxidación peryódica.

Obtener las absorbancias de las soluciones patrón de referencia de menor a mayor concentración, a una longitud de onda de máxima absorbancia de aproximadamente 570 nm y ajustar el aparato con el blanco. Posteriormente medir la absorbancia de la preparación de la muestra problema en las mismas condiciones.

13.1.2.6 Cálculos.

Graficar las lecturas de las absorbancias obtenidas con las soluciones patrón de referencia, contra sus concentraciones respectivas en óxido de etileno y calcular la curva sabiendo que 1.409 g de etilen glicol corresponden a 1 g de óxido de etileno. Para determinar la concentración de óxido de etileno en la muestra, interpolar en la curva patrón la absorbancia obtenida y multiplicar por el factor de dilución obtenido.

13.2 Método cromatográfico.

13.2.1 Este método determina el óxido de etileno residual de una muestra comparando la concentración de la muestra con otra de referencia utilizando el cromatógrafo de gases.

13.2.2 Aparatos y reactivos.

13.2.2.1 Aparato.

13.2.2.1.1 Equipo de cromatografía de gases con detector de ionización de flama (DIF), con integrador electrónico.

13.2.2.1.2 Jeringas impermeables a gases de 10, 50 y 100 microlitros.

(*) Cuidar que el agua utilizada para lavar los frascos 3a y 4a, así como los matraces de 150 ml con tapón esmerilado no sobrepasen en total 100 ml, incluyendo la muestra.

13.2.2.1.3 Dos agujas hipodérmicas y un tubo de cloruro de polivinilo (PVC).

13.2.2.1.4 Viales para suero con tapones, matraz volumétrico equipado con tapón sellante de teflón.

13.2.2.1.5 Microjeringas (5 µl o 10 µl de capacidad).

13.2.2.1.6 Horno de laboratorio con capacidad de calentamiento de 373 K (100 ºC).

13.2.2.1.7 Campana con extractor de humo con ventilación adecuada.

13.2.2.1.8 Balanza analítica con aproximación de 0.01 mg.

13.2.2.1.9 Agitador mecánico.

13.2.2.1.10 Válvula reguladora para control de lecturas del frasco conteniendo óxido de etileno.

13.2.3 Reactivos.

13.2.3.1 Oxido de etileno al 100% (con menos de 120 días de envasado).

13.2.3.2 Agua destilada grado USP.

13.3 Preparación de soluciones estándar.

13.3.1 Las soluciones estándar son preparadas por dilución de pesos conocidos de gas óxido de etileno y realizando con estas soluciones curvas de referencia.

13.3.2 Para purgar el vial o frasco recolectar del óxido de etileno se monta el equipo de acuerdo a la fig. 5 y se deja burbujear el gas a una velocidad de una burbuja por segundo durante 15 minutos.

13.3.3 Una vez purgado el frasco recolector se modifica el equipo de acuerdo a la fig. 6 para recolectar en forma líquida el gas de óxido de etileno, aproximadamente 10 ml.

13.3.4 En un frasco aforado de 100 ml con válvula de sello de teflón conteniendo aproximadamente 60 ml de agua, colocar 5 gotas de óxido de etileno líquido y empezar nuevamente llenando el frasco a los 100 ml de solución. Invertir el frasco y agitar intermitentemente.

13.3.5 Diluciones de esta solución.

13.3.6 De las diferentes soluciones se toman alícuotas de 1 a 5 microlitros y se colocan en el cromatógrafo de gases.

13.3.7 Con los valores obtenidos se procede a construir la curva de referencia.

13.4 Procedimiento (ver Tabla 2).

TABLA 2.- DETERMINACION DE OXIDO DE ETILENO RESIDUAL

Método acuoso para la extracción de óxido de etileno residual.	
1.- Procedimiento de extracción.	
Tamaño de la muestra	Aprox. 1.0 g
Fluido de extracción	H_2O USP
Relación de fluido, muestra/extracto (g/ml)	1:5
Tamaño del vial	Volumen adecuado para el fluido
Temperatura	310 K (37 ºC)
Tiempo	24 h
2.- Procedimiento de gas cromatográfico.	
Tamaño de la columna	De vidrio 183.42 cm x 0.2 cm de diáme - tro interno
Material de empaque	3% carbowax malla 20 o cromosorb 101 malla 80/100
Gas acarreador	Nitrógeno
Rango de flujo	35 ml/min
Temperatura de horno	333 K a 348 K Iso - térmico (60 ºC a 75 ºC)
Inyector	473 K (200 ºC)
Detector	523 K (250 ºC) de tector de ioniza - ción de flama
Tamaño de las muestras de inyección	3 microlitros.

13.4.1 Este procedimiento utiliza las soluciones estándar preparadas de acuerdo a 13.3.

13.4.2 Pesar una muestra de aproximadamente 1 g con aproximación de 0.1 mg y colocarla dentro de un frasco de vidrio hermético de volumen apropiado para minimizar el espacio superior.

13.4.3 Pipetear 5 ml de agua destilada dentro del frasco.

13.4.4 Dejar preferentemente sellado el frasco por 24 horas a una temperatura de 310 K (37 ºC).

13.4.5 Por duplicado tomar alícuotas de 1 a 5 microlitros e inyectarlas al cromatógrafo.

13.4.6 El resultado obtenido debe estar de acuerdo con lo señalado en 5.2.

14. Empacado y etiquetado

14.1 Designación de tipo y tamaño.

El tipo y tamaño del sustituto de válvula cardiaca será designado por:

14.1.1 El nombre del sustituto de válvula cardiaca.

14.1.2 El modelo y tipo.

14.1.3 Los nombres común y/o químico de los materiales de construcción.

14.1.4 El diámetro de montaje, en milímetros, según está definido en 4.1.3.

14.1.5 El diámetro del anillo de sutura externo, en milímetros, según está definido en 4.1.4.

14.1.6 La altura del perfil, en milímetros, según está definido en 4.1.5.

14.2 Empacado.

14.2.1 Contenedor unitario.

El sustituto de válvula cardiaca será empacado en un contenedor unitario. Este contenedor será diseñado de tal forma que una vez que haya sido abierto será aparente que ya fue abierto.

El contenedor unitario deberá mantener la esterilidad del contenido bajo condiciones de manejo, almacenamiento y tránsito normales y permitirá que el contenido se presente para su uso de una manera aséptica.

Si el fabricante dice que el usuario puede reesterilizar al sustituto de válvula cardiaca, el contenedor unitario permitirá la reesterilización del contenido y dará al contenido protección física contra daños mecánicos durante la reesterilización, o el fabricante deberá suministrar instrucciones para reempacar en forma adecuada al sustituto de válvula cardiaca para su reesterilización.

14.2.2 Contenedor externo.

El contenedor unitario estará empacado en un contenedor externo individual (o contenedores) para proteger al contenedor unitario.

14.3 Etiquetado.

14.3.1 Contenedor unitario.

Cada contenedor unitario estará marcado con al menos la siguiente información:

14.3.1.1 Una descripción del contenido, incluyendo el nombre, modelo y tipo del sustituto de válvula cardiaca, de acuerdo con 14.1.1 y 14.1.2, el diámetro de montaje, de acuerdo con 14.1.4 y el número de serie.

14.3.1.2 La palabra ESTERIL o equivalente.

14.3.1.3 Una advertencia contra el uso del dispositivo si el empaque ha sido abierto o dañado previamente.

14.3.1.4 La fecha de esterilización (mes y año).

14.3.1.5 La fecha de vencimiento (mes y año), si se aplica.

14.3.1.6 Nombre y dirección del fabricante.

14.3.1.7 La leyenda Hecho en México o del país de origen.

14.3.1.8 Número de registro de la SSA.

14.3.2 Contenedor externo.

Cada contenedor externo estará marcado con toda la información especificada en 14.3.1, así como recomendaciones de almacenaje.

14.3.3 Información del producto.

Cada contenedor unitario estará acompañado de literatura con información del producto que incluirá al menos la siguiente información.

14.3.3.1 Una descripción del sustituto de válvula cardiaca de acuerdo con 14.1.1, 14.1.2 y 14.1.3.

14.3.3.2 Advertencias con respecto al manejo o uso del sustituto de válvula cardiaca.

14.3.3.3 Detalles de cualquier precaución que se deba observar.

14.3.3.4 Una relación de las técnicas/instrucciones a ser usadas con el sustituto de la válvula cardiaca.

14.3.3.5 Una descripción de todo accesorio requerido e instrucciones para su uso.

14.3.3.6 Recomendaciones para almacenamiento.

14.3.3.7 Instrucciones para reesterilización, si es necesaria, incluyendo el número máximo de ciclos de esterilización que se pueden aplicar.

14.3.3.8 El nombre, el teléfono y dirección completo del fabricante.

14.3.4 Forma de identificación del paciente.

El fabricante deberá suministrar con cada sustituto de válvula cardiaca una forma o tarjeta que contendrá espacios para registrar al menos los siguientes datos:

14.3.4.1 Nombre del paciente.

14.3.4.2 El número de expediente de hospital del paciente.

14.3.4.3 Nombre y dirección del hospital.

14.3.4.4 Nombre del cirujano que va a realizar el implante.

14.3.4.5 La fecha del implante.
14.3.4.6 La posición del implante.
14.3.4.7 Nombre del fabricante.
14.3.4.8 Modelo, tipo, diámetro de sutura y número de serie de la prótesis.

15. Concordancia con normas internacionales

Esta Norma concuerda parcialmente con ISO 5840:1989 (E) "Cardiovascular implant. Cardiac Valve Protheses".

16. Observancia de la Norma

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y vigilancia que sean necesarias.

17. Vigencia de la Norma

La presente Norma entrará en vigor con su carácter de obligatorio a partir del día siguiente de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

APENDICE A NORMATIVO
METODOS DE PRUEBA QUE PUEDEN SER USADOS EN LA EVALUACION DE MATERIALES PARA SUSTITUTOS DE VALVULAS CARDIACAS

MATERIAL	PROPIEDAD CARACTERISTICA	NORMA INTERNACIONAL EN LA CUAL ESTA ESPECIFICADO EL METODO DE PRUEBA
Aleaciones metálicas	Propiedades mecánicas, - básicas y - resistencia a la corrosión	ISO 5832, Implants for surgery Metallic materials
Materiales plásticos	Masa molecular	ISO 5834-1, Implants for surgery - Ultra-high molecular weigth polyethylene- Part1: Power form.
	Contenido de cenizas	ISO 3451, Plastics - Determination of ash (in four parts).
	Indice de reblandecimiento	ISO 1133, Plastics - Determination of the melt flow rate of thermoplastics.
	Propiedades mecánicas	ISO/R 527, Plastics - Determination of tensile properties.
	Propiedades de flexión	ISO 178, Plastics - Determination offlexural properties of rigid plastics.
Cerámica alúmina		ISO 6474, Implants for surgery Ceramic materials based on alumina.
Materiales biológicos	Propiedades mecánicas	ISO/R 527, Plastics - Determination of tensile properties (adapted).

APENDICE B INFORMATIVO
FUNDAMENTO PARA LAS PREVISIONES DE ESTA NORMA.

B.1 Fundamento para las pruebas "in vitro" (ver numeral 8.4).

Las pruebas "in vitro" de funcionamiento hidrodinámico y durabilidad de los sustitutos de válvulas cardiacas son un importante indicador del funcionamiento clínico. Se reconoce que el traslado directo de los resultados "in vitro" al funcionamiento "in vivo" no es actualmente factible. Como con todas las pruebas "in vitro" el conocimiento de las limitaciones de la prueba es de vital importancia en el análisis de los resultados.

B.2 Fundamento para la prueba en animales (ver numeral 8.5.2).

El objetivo de la implantación preclínica en animales es ayudar a la evaluación de aquellas características de funcionamiento de la válvula que no son verificables por las pruebas "in vitro". Aunque no sea factible verificar la durabilidad clínica de una válvula por medio del uso de un modelo animal, pueden obtenerse datos valiosos sobre la hemodinámica y ciertos aspectos del comportamiento biológico a través del implante en animales. Ya que un modelo animal no ha sido uniformemente establecido, se han publicado estudios con el uso de becerros, perros, ovejas y cabras; se reconoce que cada uno de estos modelos tiene sus ventajas y limitaciones, sin embargo se seleccionará un modelo animal específico y un protocolo de implante en base al conocimiento de estos factores.

B.3 Fundamento para la evaluación clínica (ver numeral 8.6).

Los datos obtenidos de las pruebas "in vitro" y en animales no pueden reemplazar la evaluación del funcionamiento de la válvula en humanos, donde los factores fisiológicos y metabólicos pueden contribuir a supervivencias a largo plazo y a ausencia de complicaciones. El objetivo de la evaluación clínica es obtener datos sobre el comportamiento de los sustitutos de válvulas cardiacas en humanos. La evaluación clínica descrita en esta Norma Oficial Mexicana representa una primera fase que involucra un pequeño número de pacientes y un plazo corto de seguimiento para detectar problemas tempranos relacionados con la válvula sin que indebidamente se retrase la disponibilidad general de nuevos sustitutos de válvulas cardiacas. Será necesario el seguimiento de un mayor número de pacientes por un periodo de tiempo más largo para obtener el análisis estadístico detallado de la incidencia de complicaciones. Las posibles complicaciones tardías podrán determinarse por el seguimiento a largo plazo de la población inicial. La aceptación de una válvula después de esta primera fase de estudios clínicos debe ser provisional mientras que una comisión lleve a cabo un monitoreo prospectivo y comprensible a largo plazo.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 5 de septiembre de 1994.- El Director General de Control de Insumos para la Salud, Luis Mourey Valdes.- Rúbrica.