

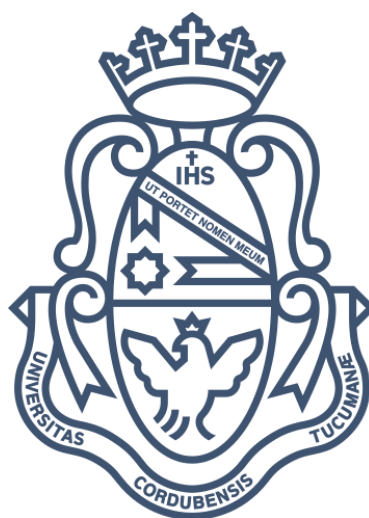
Universidad Nacional de Córdoba

Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales – Facultad de Ciencias Médicas

Ingeniería Biomédica

**Proyecto Integrador**

# **Diseño de Registro Maestro de un Producto Médico: Fascia Lata de Origen Humano**



Autoras:

Costanzo Macarena  
Matrícula: 36987134

Layús Yasmín  
Matrícula: 37127986

Director:

Ing. Gigli, Juan Pablo

Co-Directoras:

Dra. Sobrero Cecilia  
Dra. Lacerra Carolina



Córdoba, Argentina  
2018

## Agradecimientos

*En primer lugar, nuestro más grande y sincero agradecimiento a nuestras familias por habernos dado la oportunidad de formarnos profesionalmente y ser nuestro apoyo incondicional.*

*A nuestros amigos por estar siempre.*

*Al Bioing. Gigli Juan Pablo por habernos orientado durante el desarrollo del presente proyecto y habernos compartido sus conocimientos y experiencias en el cursado de la materia Prótesis y Órtesis.*

*A la Dra. Sobrero. Cecilia y la Dra. Lacerra Carolina por la paciencia, el tiempo y la predisposición a ayudarnos y sobre todo, por impulsarnos a llevar a cabo el presente trabajo.*

*Al Banco de Tejidos del Laboratorio de Hemoderivados de la UNC por abrirnos las puertas como institución y darnos la oportunidad de un proyecto interno para experimentar nuestro rol casi profesional.*

*A todos los profesionales que colaboraron desinteresadamente, brindándonos información relevante para nuestro proyecto.*

*A la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de la Universidad Nacional de Córdoba por ser la sede del conocimiento adquirido en estos años de formación.*

*Y a todos aquellos que colaboraron de una u otra manera en este proyecto.*

## Resumen

La membrana de fascia lata es la fascia profunda del muslo. Está compuesta principalmente por haces de colágeno dispuestos de manera densa y ordenada aportándole gran resistencia mecánica. Actualmente, se la utiliza como aloinjerto cadavérico en numerosas especialidades médicas y odontológicas. Se trata de un material biocompatible y biodegradable que actúa como barrera física.

Por parte del Banco de Tejidos del Laboratorio de Hemoderivados de la UNC, que actualmente procesa y distribuye matriz ósea de origen humano, nace la iniciativa de aprovechar la membrana de fascia lata para darle uso terapéutico odontológico. Como sucede con los productos de matriz ósea, deciden registrar la membrana tanto por INCUCAI (obligatorio) y por ANMAT (opcional).

Tanto como para el registro por ANMAT y por INCUCAI, es necesario presentar la documentación referida a la información del fabricante, del producto, del procesamiento y de la seguridad y eficacia del producto, denominada Registro Maestro de un Producto Médico. Para llevar a cabo su diseño, es fundamental el análisis de la legislación vigente aplicada para producto médico, teniendo siempre en cuenta la regulación actual de la membrana como tejido para trasplante.

Se presentan los proyectos de rótulos e instrucciones de uso del producto, el plan de gestión de riesgos y su respectivo informe, la evaluación de los requisitos esenciales de seguridad y eficacia y los ensayos sugeridos a implementar para cumplir con los mismos.

## Contenido

Agradecimientos.....	1
Resumen .....	2
Contenido .....	3
Índice de Ilustraciones.....	5
Índice de Tablas .....	6
Introducción.....	7
Objetivos .....	8
Objetivos Generales.....	8
Objetivos Específicos.....	8
Términos y Definiciones .....	9
Capítulo 1: Marco Teórico .....	12
1.1 Fascia Lata .....	12
1.2 Injertos.....	17
1.3 Banco de Tejidos del Laboratorio de Hemoderivados – UNC .....	18
1.4 Legislación Vigente para Tejido Humano .....	19
1.5 Legislación Vigente para Producto Médico .....	20
1.5.1 Clasificación de la Membrana de Fascia Lata .....	21
1.5.2 Solicitud de Inscripción en el Registro de Productores y Productos de Tecnología Médica de Productos Médicos .....	22
Capítulo 2: Desarrollo de la Solicitud para Registro de Producto Médico .....	24
2.1 Formulario con Informaciones del Fabricante y sus Productos Médicos.....	24
2.2 Informaciones de los Rótulos e Instrucciones de Uso de Productos Médicos.....	26
2.2.1 RÓTULOS.....	26
2.2.2 INSTRUCCIONES DE USO .....	28

2.3	Informe Técnico.....	35
2.4	Ensayos para Cumplimiento de R.E.S.E. ....	47
2.5	Informe de Análisis de Riesgo .....	51
2.6	Historial de Comercialización .....	53
	Conclusiones.....	55
	Trabajo a Futuro .....	56
	Bibliografía y Referencias.....	57
	Anexos .....	61
	Anexo N°1: Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia.....	62
	Anexo N°2: Proceso de Gestión de Riesgos.....	72
	ANÁLISIS DE RIESGO .....	74
	EVALUACIÓN DEL RIESGO.....	86
	CONTROL DEL RIESGO .....	88
	EVALUACIÓN DE ACEPTABILIDAD DEL RIESGO RESIDUAL...	100
	INFORME DE GESTIÓN DE RIESGOS.....	100

## Índice de Ilustraciones

Ilustración 1: A) Vista Anterior del Muslo sin Piel ni Tejido Subcutáneo. B) Corte Axial del Muslo .....	12
Ilustración 2: Imagen Anatómica del Miembro Inferior. Vista Lateral.....	13
Ilustración 3: Imagen Histológica del Aoinjerto de Fascia Lata (150x) .....	14
Ilustración 4: Imagen Histológica del Aoinjerto de Fascia Lata (400x) .....	14
Ilustración 5: Imagen Histológica del Aoinjerto de Fascia Lata (1400x). En azul: cromatina del núcleo desintegrado de fibroblastos y de un vaso residual.....	15
Ilustración 6: Ilustración Esquemática del Principio de Regeneración Ósea Guiada. Flecha: Membrana de Fascia Lata.....	16
Ilustración 7: Diagrama de Flujo de Proceso Productivo .....	40
Ilustración 8: Esquema del Proceso de Gestión de Riesgos .....	73
Ilustración 9: Relación entre Peligro, Situación Peligrosa, Daño y Riesgo.....	78

## Índice de Tablas

Tabla 1: Aplicaciones Médicas del Injerto de Fascia Lata.....	16
Tabla 2: Identificación del Producto Médico.....	35
Tabla 3: Historial de Comercialización .....	54
Tabla 4: Secuencias Previsibles de Sucesos, Situaciones Peligrosas y Daños para Peligros Biológicos.....	80
Tabla 5: Secuencias Previsibles de Sucesos, Situaciones Peligrosas y Daños para Peligros de Energía.....	80
Tabla 6: Secuencias Previsibles de Sucesos, Situaciones Peligrosas y Daños para Peligros de Información.....	81
Tabla 7: Secuencias Previsibles de Sucesos, Situaciones Peligrosas y Daños para Peligros Operacionales .....	82
Tabla 8: Niveles de Probabilidad Cualitativos .....	83
Tabla 9: Niveles de Severidad Cualitativos .....	83
Tabla 10: Estimación de Riesgos para cada Peligro .....	85
Tabla 11: Nivel de Aceptabilidad de Riesgo.....	86
Tabla 12: Matriz de Riesgo.....	86
Tabla 13: Matriz de Evaluación de Riesgo .....	87
Tabla 14: Ensayos de Evaluación Inicial de Biocompatibilidad .....	90
Tabla 15: Ensayos de Evaluación Suplementaria de Biocompatibilidad .....	90
Tabla 16: Ensayos de Evaluación de Biocompatibilidad de Productos Médicos Utilizados en Odontología. ....	91
Tabla 17: Medidas de Control de Riesgo Aplicadas según cada Peligro .....	97
Tabla 18: Matriz de Evaluación de Riesgo Residual .....	98

## Introducción

El Banco de Tejidos del Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba procura y procesa matriz ósea de origen humano cadavérico destinada al uso terapéutico en odontología y traumatología. La misma tiene diversas presentaciones: polvo, gránulos finos, cubos, láminas, membranas, rodajas y bloques; todas procesadas bajo normativas de INCUCAI<sup>1</sup> y ANMAT<sup>2</sup>.

A partir de las diferentes aplicaciones odontológicas, emerge de los profesionales la demanda de una membrana de barrera para llevar a cabo diversos tratamientos en periodoncia e implantología. Partiendo de la bibliografía consultada y de la oferta de la competencia local, se descubre como solución la membrana de fascia lata, tejido hasta el momento descartado en el proceso de ablación. Es así como surge la propuesta de aprovechamiento de la fascia lata para su procesamiento y distribución para uso odontológico.

Se trata de un injerto de origen humano que actualmente es considerado, en la regulación argentina, como tejido para trasplante. Bajo este concepto, desde su procuración hasta su distribución, es regulado por INCUCAI bajo la misma norma correspondiente a un órgano para trasplante.

El Banco de Tejidos cuenta con la habilitación de INCUCAI, sin embargo, de manera paralela, por decisión de la Dirección del Laboratorio de Hemoderivados y teniendo en cuenta el nivel de transformación al que se somete al tejido, considera pertinente solicitar la inscripción de la Membrana de Fascia Lata Liofilizada de Origen Humano como producto médico en el RPPTM<sup>3</sup>. A partir de dicha decisión, nace nuestro proyecto de diseño del registro maestro de la Membrana de Fascia Lata abarcando la documentación requerida para presentar dicha solicitud en ANMAT.

En el desarrollo del registro maestro es de suma importancia poner en primer valor las normas y procedimientos establecidos por INCUCAI para bancos de tejidos en general y para bancos de tejido musculoesquelético y osteoarticular en particular expresados en la Resolución INCUCAI 118/09.

---

<sup>1</sup> Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implantes

<sup>2</sup> Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

<sup>3</sup> Registro de Productos y Productores de Tecnología Médica



## Objetivos

### Objetivos Generales

Diseñar el registro maestro de la membrana de fascia lata de origen humano liofilizada para ser registrada como producto médico en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

### Objetivos Específicos

- Analizar la legislación vigente en Argentina aplicada a los productos médicos y tejidos de origen humano.
- Identificar la documentación requerida para presentar en la solicitud de inscripción de un producto médico en el Registro de Productos y Productores de Tecnología Médica (RPPTM) de ANMAT.
- Planificar la gestión de riesgos del producto según la norma internacional ISO 14971.
- Evaluar los requisitos esenciales de seguridad y eficacia.
- Diseñar los proyectos de rótulo e indicaciones de uso del producto.

## Términos y Definiciones

Para el propósito de este Proyecto Integrador, son aplicables los siguientes términos y definiciones:

- 1. Análisis del Riesgo:** Utilización sistemática de la información disponible para identificar los peligros y estimar el riesgo.  
[Definición 2.17 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 2. Control del Riesgo:** Proceso en el que se toman las decisiones y se implementan las medidas por las que se reducen los riesgos, o se mantienen dentro de unos niveles especificados.  
[Definición 2.19 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 3. Daño:** Lesión o daño físico a la salud de las personas, o daños a la propiedad o al ambiente.  
[Definición 2.2 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 4. Error de Utilización:** Acción u omisión de un acto que origina una respuesta de un producto sanitario diferente a la prevista por el fabricante o a la esperada por el usuario. El error de utilización incluye las equivocaciones, los deslices y las incorrecciones.  
[Definición 2.27 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 5. Especificaciones:** son requisitos a los cuales un producto, componentes, actividades de producción, asistencia técnica, servicios, sistema de calidad o cualquier otra actividad deben estar conformes.  
[Definición 1.2.7 de la Disposición ANMAT 3266/13][2]
- 6. Estimación del Riesgo:** Proceso utilizado para asignar valores a la probabilidad de ocurrencia de un daño y a la severidad del tal daño.  
[Definición 2.20 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 7. Evaluación del Riesgo:** Proceso de comparación del riesgo estimado frente a criterios de riesgo para determinar la aceptabilidad del mismo.  
[Definición 2.21 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 8. Fabricante:** Persona física o jurídica responsable del diseño, fabricación, acondicionamiento o etiquetado de un producto sanitario, ensamblado de un sistema, o adaptación de un producto sanitario antes de su puesta en el mercado o puesta en servicio, independientemente de que estas operaciones sean efectuadas por esta misma persona o por un tercero por cuenta de aquella.  
[Definición 2.8 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 9. Gestión de los Riesgos:** Aplicación sistemática de las políticas, los procedimientos y las prácticas de gestión a las tareas de análisis, evaluación, control y seguimiento del riesgo.  
[Definición 2.22 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 10. Instrucción de Uso:** manuales, prospectos u otros documentos que acompañan el producto médico conteniendo informaciones técnicas sobre el producto.  
[Definición 5 de la Disposición ANMAT 2318/02][3]
- 11. Peligro:** Fuente potencial de daño.  
[Definición 2.3 de la Norma ISO 14971:2007][1]

- 12. Procuración:** Obtención de tejidos proveniente de un donante vivo o cadavérico.  
[Definición la Resolución INCUCAI 118/09][4]
- 13. Procesamiento:** Procedimiento empleado después de la ablación de los tejidos y antes de su almacenamiento en su recipiente final, incluye la disección del tejido, tratamiento químico, físico y/o mecánico, preparación de componentes de dichos tejidos, realización de controles, envasado, etiquetado y aprobación.  
[Definición la Resolución INCUCAI 118/09][4]
- 14. Producto Médico:** producto para la salud tal como equipamiento, aparato, material, artículo o sistema de uso o aplicación médica, odontológica o laboratorial, destinada a la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación o anticoncepción y que no utiliza medio farmacológico, inmunológico o metabólico para realizar su función principal en seres humanos, pudiendo entretanto ser auxiliado en su función, por tales medios.  
[Definición 13 de la Disposición ANMAT 2318/02][3]
- 15. Producto Médico Implantable:** cualquier producto médico diseñado para ser implantado totalmente en el cuerpo humano, o para sustituir una superficie epitelial o la superficie ocular mediante intervención quirúrgica y destinado a permanecer allí después de la intervención. También se considerará asimismo producto implantable cualquier producto médico destinado a ser introducido parcialmente en el cuerpo humano mediante intervención quirúrgica y a permanecer allí después de dicha intervención a largo plazo.  
[Definición 13.5 de la Disposición ANMAT 2318/02][3]
- 16. Residuos Biopatogénicos:** aquellos residuos con actividad biológica que provengan de áreas de internación, de emergencias, de tratamientos quirúrgicos u obstétricos y traumatológicos, laboratorios clínicos de investigación y farmacológicos, de hemoterapia consultorios odontológicos y cuerpos de animales de experimentación y sus excrementos, anatomía patológica, morgue, autopsias, farmacia, etc. Incluyendo los desechos alimentarios de áreas de infecto contagiosos  
[Definición de la Resolución 349/94][5]
- 17. Responsable legal:** persona física con poder suficiente para representar a un fabricante o importador, ya sea en virtud de su carácter societario o por existir un poder.  
[Definición 14 de la Disposición ANMAT 2318/02][3]
- 18. Responsable técnico:** profesional de nivel universitario, capacitado en las tecnologías que componen el producto médico, responsable por las informaciones técnicas presentadas por el fabricante o importador y para la calidad, seguridad y eficacia del producto comercializado.  
[Definición 15 de la Disposición ANMAT 2318/02][3]
- 19. Riesgo:** Combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad de tal daño.  
[Definición 2.16 de la Norma ISO 14971:2007][1]

- 20. Riesgo Residual:** Riesgo que permanece después de que se han tomado las medidas de control del riesgo.  
[Definición 2.15 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 21. Rótulo:** El rótulo es la identificación impresa aplicada directamente sobre el envase del producto médico.  
[Definición 16 de la Disposición ANMAT 2318/02][3]
- 22. Seguridad:** Ausencia de riesgo inaceptable.  
[Definición 2.24 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 23. Severidad:** Medida de las consecuencias posibles de un peligro.  
[Definición 2.25 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 24. Situación Peligrosa:** Circunstancia en la que las personas, la propiedad, o el ambiente están expuestos a uno o más peligros.  
[Definición 2.4 de la Norma ISO 14971:2007][1]
- 25. Utilización Prevista:** Utilización para la que está prevista un producto, proceso o servicio conforme a las especificaciones, instrucciones e información proporcionadas por el fabricante.  
[Definición 2.5 de la Norma ISO 14971:2007][1]

## Capítulo 1: Marco Teórico

### 1.1 Fascia Lata

La fascia profunda del muslo es denominada fascia lata. Junto a la fascia profunda de la pierna, conforman la fascia profunda del miembro inferior. Se trata de un tejido conectivo denso que envuelve los músculos limitando su expansión hacia afuera y evitando así, su herniación. Además, hace que las contracciones musculares sean más eficientes en la compresión venosa para desplazar la sangre hacia el corazón [6].

Como toda fascia, es una vaina envolvente que separa los músculos del tejido subcutáneo. Ver Ilustración 1B. Relaciones:

- *en el extremo superior*: en la cara anterior, se fija en el ligamento inguinal, cuerpo del pubis y tubérculo púbico; por la cara lateral y posterior, se fija en la cresta ilíaca y por la cara posterior con el sacro, coxis, ligamento sacrotuberoso y tuberosidad isquiática; y
- *en el extremo inferior*: se inserta en las tuberosidades medial y lateral de la tibia y peroné, y se continúa con la fascia profunda de la pierna [7]. Ver Ilustraciones 1A y 2.

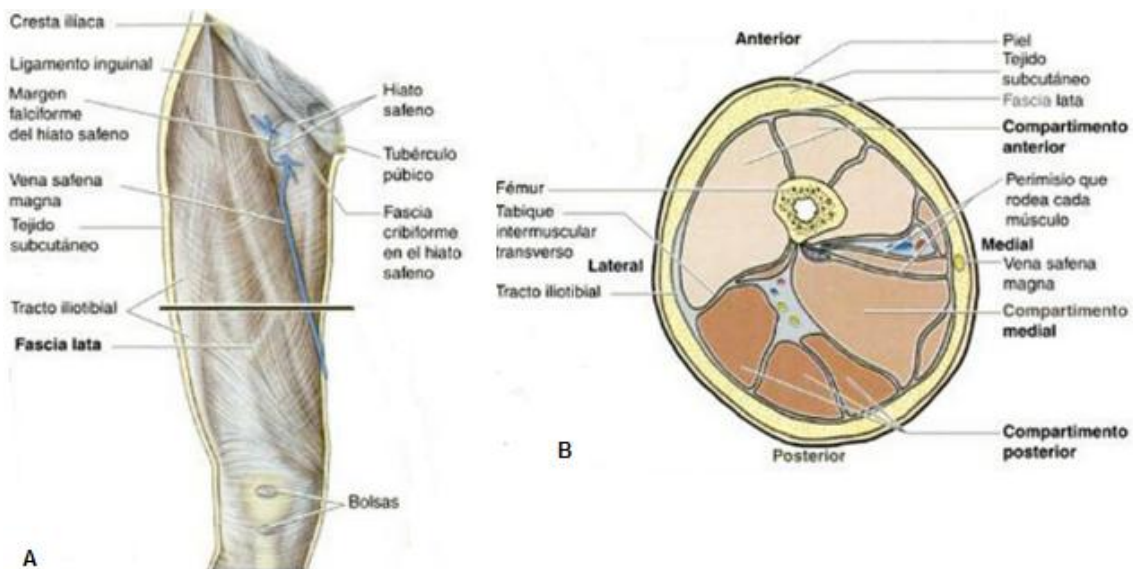


Ilustración 1: A) Vista Anterior del Muslo sin Piel ni Tejido Subcutáneo. B) Corte Axial del Muslo<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Imágenes obtenidas del libro K. L. Moore, A. F. Dalley, A. M. R. Agur, and M. E. Moore, *Anatomía con orientación clínica*, 5th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2007



Ilustración 2: Imagen Anatómica del Miembro Inferior. Vista Lateral<sup>5</sup>

La fascia lata es delgada en la cara interna, mientras que en la lateral se encuentra engrosada y reforzada formando el tracto iliotibial que se extiende desde el tubérculo ilíaco hasta el tubérculo anterolateral de la tibia. Dicho engrosamiento se debe a fibras adicionales de refuerzo longitudinales que forman la aponeurosis conjunta de los músculos tensor de la fascia lata y glúteo mayor [6][8]. Ver Ilustración 2.

En la porción anterior del muslo, por debajo del ligamento inguinal, la fascia presenta múltiples perforaciones (fascia cribiforme) por donde atraviesan vasos sanguíneos y linfáticos. Entre los orificios, se destaca el hiato safeno, por donde pasa la vena safena magna. Ver Ilustración 1.

Desde la cara profunda de la fascia lata se proyectan tabiques intermusculares que se insertan en la línea áspera del fémur dividiendo a los músculos del muslo en 3 compartimientos: anterior, medial y posterior. Cada uno contiene músculos que comparten función e inervación[6]. Ver Ilustración 1B.

La membrana se caracteriza por tener elasticidad, flexibilidad y memoria [9]. Posee características biomecánicas, bioquímicas e histológicas similares a las de los tendones y ligamentos [10][11][12].

<sup>5</sup> Imagen obtenida del libro K. L. Moore, A. F. Dalley, A. M. R. Agur, and M. E. Moore, *Anatomía con orientación clínica*, 5th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2007

Histológicamente, consiste en tejido conectivo denso regular característico de las estructuras expuestas a grandes fuerzas de tracción. Denso a partir de constituirse principalmente por fibras de colágeno tipo I con escasos fibroblastos interpuestos y pequeños vasos. Es regular ya que los haces de colágeno se disponen de manera paralela bien ordenada con sentido longitudinal en capas superpuestas aportándole gran resistencia mecánica al tejido [11][13][14][15]. Ver Ilustraciones 3-5.

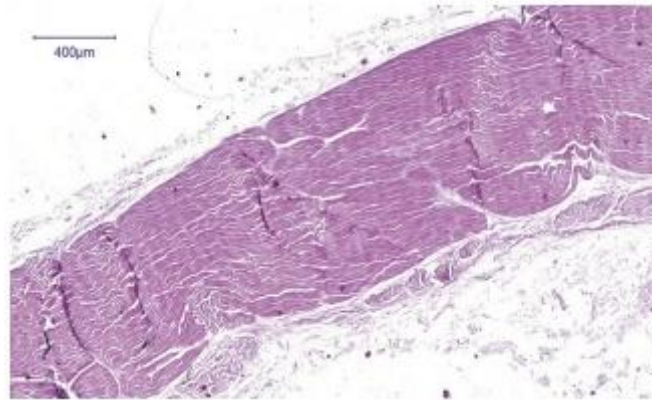


Ilustración 3: Imagen Histológica del Aloinjerto de Fascia Lata (150x)<sup>6</sup>

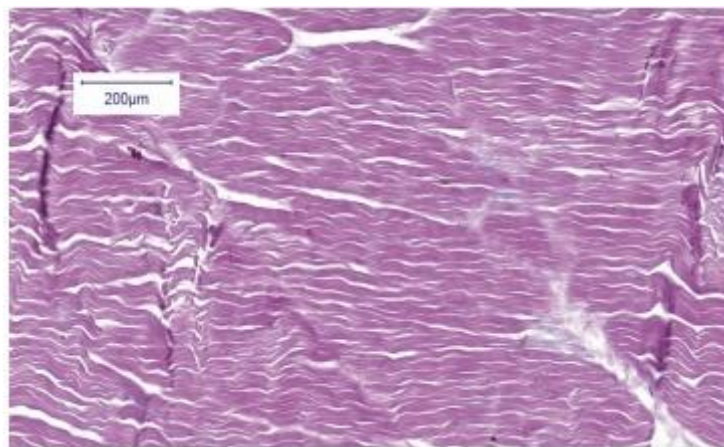
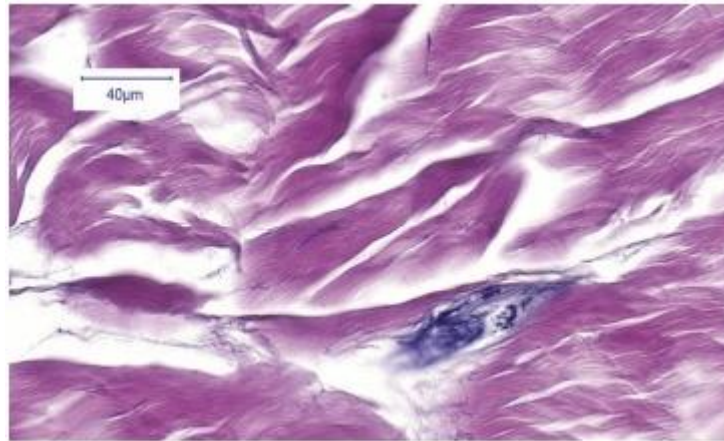


Ilustración 4: Imagen Histológica del Aloinjerto de Fascia Lata (400x)<sup>7</sup>

---

<sup>6</sup> Imagen obtenida de J. Żurek, M. Dominiak, U. Botzenhart, and W. Bednarz, "The use of a biostatic fascia lata thigh allograft as a scaffold for autologous human culture of fibroblasts – An in vitro study," *Ann. Anat. - Anat. Anzeiger*, vol. 199, pp. 106, May 2015

<sup>7</sup> Imagen obtenida de J. Żurek, M. Dominiak, U. Botzenhart, and W. Bednarz, "The use of a biostatic fascia lata thigh allograft as a scaffold for autologous human culture of fibroblasts – An in vitro study," *Ann. Anat. - Anat. Anzeiger*, vol. 199, pp. 106, May 2015



**Ilustración 5: Imagen Histológica del Aoinjerto de Fascia Lata (1400x). En azul: cromatina del núcleo desintegrado de fibroblastos y de un vaso residual<sup>8</sup>**

El sector plano de la fascia lata se utiliza como injerto alogénico. Se trata de un material biocompatible y absorbible tolerado por el lecho receptor y no requiere un segundo acto quirúrgico para ser retirado [12][16].

El aloinjerto de fascia lata posee capacidad reconstructiva, pues permite la revascularización a partir de los vasos circundantes del lecho receptor e induce fenómenos de migración, multiplicación y adhesión de los componentes celulares del tejido de granulación presentando integración con el tejido receptor [12]. Los riesgos de infección y de respuesta inmunológica son mínimos [9].

Actualmente, los injertos de fascia lata son utilizados en diversas especialidades médicas. Ver Tabla 1.

---

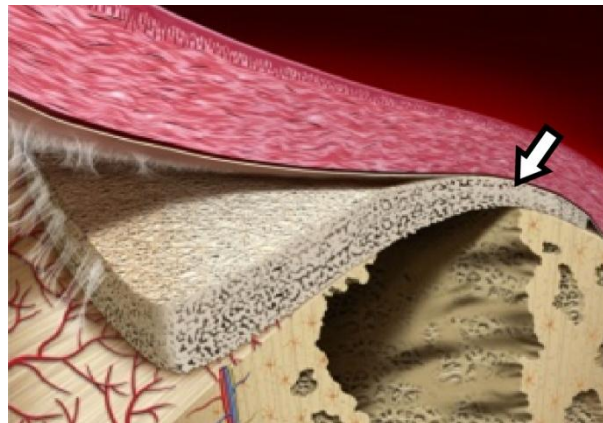
<sup>8</sup> Imagen obtenida de J. Żurek, M. Dominiak, U. Botzenhart, and W. Bednarz, "The use of a biostatic fascia lata thigh allograft as a scaffold for autologous human culture of fibroblasts – An in vitro study," *Ann. Anat. - Anat. Anzeiger*, vol. 199, pp. 106, May 2015



ESPECIALIDAD MÉDICA	USO PREVISTO
Traumatología y ortopedia	Reconstrucciones ligamentosas [17]
Neurocirugía	Reconstrucciones de duramadre [18]
Oftalmología	Tratamiento de ptosis palpebral [19] Reconstrucciones del piso orbital [16][20]
Uroginecología	Tratamiento de incontinencia urinaria [21]
Abdominoplastia	Tratamiento de defectos de la pared abdominal [22]
Medicina estética	Aumento de tejidos blandos [23]

**Tabla 1: Aplicaciones Médicas del Injerto de Fascia Lata**

En odontología, es utilizado como una variante de la membrana de colágeno para el tratamiento de regeneración tisular y ósea guiadas [12][24][25][26][27]. También representa una alternativa para sustituir el injerto de tejido conectivo palatino para el tratamiento de recesiones gingivales [9][28][29]. La membrana actúa como barrera física manteniendo el espacio e impidiendo el crecimiento del tejido epitelial y conectivo gingival hacia la base del defecto permitiendo únicamente la proliferación de células pluripotenciales del ligamento periodontal para lograr una correcta restauración del tejido óseo y de inserción [30][31][32][33].



**Ilustración 6: Ilustración Esquemática del Principio de Regeneración Ósea Guiada.**  
Flecha: Membrana de Fascia Lata<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Imagen obtenida de la página <http://doi.wiley.com/10.1111/eos.12364>.  
Última visita a la página: 15/10/18

## 1.2 Injertos

Un injerto se define como un segmento de tejido que se transfiere a otro sitio, ya sea de la misma persona o de otro receptor, con la finalidad de reparar un defecto estructural [34]. A diferencia de un colgajo, el injerto es totalmente privado de su irrigación vascular y no contiene punto de unión a la zona donante [35][36]. Consecuentemente, el lecho receptor requiere ser suficientemente vascularizado y tener el aporte de oxígeno y nutrientes que permita la sobrevivencia del tejido injertado.

Una vez transferido, el injerto se adhiere al sitio receptor mediante la formación de un coágulo de fibrina y obtiene la nutrición necesaria por medio de difusión plasmática o imbibición tisular. Requiere cuidados especiales e inmovilización durante la fase de integración, ya que la movilización indebida impide el crecimiento por inoculación de los pequeños vasos capilares.

Según la relación donante-receptor, los injertos se clasifican en:

- Autoinjerto (injerto autólogo o autógeno): cuando el donante y el receptor son el mismo individuo.
- Isoinjerto, entre dos individuos con idéntica información genética.
- Aloinjerto (antes homoinjerto), entre dos individuos de la misma especie con diferente información genética.
- Xenoinjerto (antes heteroinjerto), entre dos individuos de diferente especie.

Según el origen, el injerto puede ser de donante vivo o de donante cadavérico.

Según la técnica de procesamiento, puede ser fresco o preservado (congelado, deshidratado por solventes o desecado/liofilizado) y/o esterilizado [13].

### 1.3 Banco de Tejidos del Laboratorio de Hemoderivados – UNC

El Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba cuenta desde el año 2003 con una planta procesadora de tejidos biológicos; en particular, de tejido musculoesquelético y osteoarticular para uso terapéutico en odontología y traumatología [37]. Ese mismo año, junto al Hospital Córdoba como centro de ablación, se constituyó como Banco de Tejidos, con aprobación de la jurisdicción correspondiente de INCUCAI en Córdoba y ECoDAIC<sup>10</sup>, dependiente del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, bajo la Resolución Ministerial 028-13 [38][39]. Paralelamente, cuenta con la Autorización de Funcionamiento de Empresa según Disposición ANMAT 2319/02, con el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación según Disposición ANMAT 3266/13 y el registro de sus productos derivados de hueso humano en el RPPTM según Disposición ANMAT 8052/16 [39].

Como todo banco de tejidos, tiene a su cargo la procuración, procesamiento, preservación y distribución de tejido humano, donado por personas vivas o fallecidas, con el propósito de hacerlo viable y seguro para ser implantado en seres humanos [4]. La donación es un acto voluntario y altruista y los destinatarios son personas que necesitan los tejidos donados para mejorar su salud y calidad de vida [40]. El banco de tejidos no tiene fines de lucro sino que recupera los costos operativos requeridos para garantizar su funcionamiento y el procesamiento de los tejidos. El objetivo primordial del banco es garantizar la calidad del tejido a implantar en todas sus etapas y asegurar a los pacientes su accesibilidad para el uso terapéutico. Se aplican estrictos procedimientos y controles que aseguran la trazabilidad y seguridad del tejido desde su procuración hasta su utilización clínica como aloinjerto [4].

---

<sup>10</sup> Ente Coordinador de Ablación e Implante de Córdoba

## 1.4 Legislación Vigente para Tejido Humano

INCUCAI es el organismo nacional que impulsa, normaliza, coordina y fiscaliza las actividades de donación y trasplantes de órganos, tejidos y células humanas. Dichas funciones se encuentran establecidas, actualmente, en la Ley Nacional 27.447, “De Trasplante de Órganos, Tejidos y Células” [40].

Dentro de las normas dictadas por INCUCAI, se encuentra la Resolución 118/09, “Normas y procedimientos concernientes a las actividades de bancos de tejidos”. A partir del cumplimiento de la misma se da la habilitación de bancos de tejidos, contemplando los criterios que regulan de manera precisa el procedimiento de ablación, procesamiento, conservación, almacenamiento y distribución de los tejidos y células. En el Anexo 2 de dicha resolución, se especifican las “Normas y Procedimientos concernientes a las Actividades de Bancos de Tejido Musculoesquelético y Osteoarticular” [4].

Por otro lado, se encuentran las “Normas y procedimientos para el Registro de la actividad de procuración, procesamiento, almacenamiento, distribución e implante de tejidos provenientes de donantes vivos y donantes cadavéricos, excepto tejidos oculares” dictadas en la Res 069/13. Las mismas sustentan la importancia de la implementación de trazabilidad desde la donación al uso terapéutico del tejido [41].

En cuanto a la práctica de implante de los tejidos, se encuentra la Res. 001/11 que dicta las normas y requisitos que deben cumplir los establecimientos habilitados y profesionales acreditados para el implante de tejidos del sistema musculoesquelético y osteoarticular [42].

## 1.5 Legislación Vigente para Producto Médico

La Ley Nacional 16.463 establece que las actividades de producción, elaboración y comercialización en jurisdicción nacional e interprovincial de todo producto de uso y aplicación en la medicina humana sólo podrán realizarse, previa autorización y bajo el contralor del Ministerio de Salud, en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación [43]. A partir del Decreto Nacional 1490/92, se crea la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en el ámbito de la Secretaría de Salud del Ministerio de Salud para controlar y fiscalizar las actividades mencionadas anteriormente [44].

En la Disposición ANMAT 2318/02, se define al producto médico como: *“producto para la salud tal como equipamiento, aparato, material, artículo o sistema de uso o aplicación médica, odontológica o laboratorial, destinada a la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación o anticoncepción y que no utiliza medio farmacológico, inmunológico o metabólico para realizar su función principal en seres humanos, pudiendo entretanto ser auxiliado en su función, por tales medios”* [3].

A partir de la Ley Provincial 8302, se entiende por Laboratorio Farmacéutico al establecimiento destinado a la fabricación de productos médicos para uso humano [45]. Dicha actividad junto a las de fraccionamiento, envasado, esterilización, depósito, distribución y comercialización de productos médicos dentro de la Provincia de Córdoba, se regulan por la Resolución MSPC 198/09 [46].

Luego, para poder comercializar un producto médico en el territorio nacional, se requiere inscribirlo en el RPPTM de ANMAT [47]. El procedimiento de registro de un producto médico consiste en la verificación por la autoridad de aplicación de que el solicitante ha cumplido con los requerimientos pertinentes a fin de asegurar la calidad, la seguridad y eficacia del producto [48]. Los requisitos para la inscripción en el RPPTM están establecidos en la Disposición ANMAT 727/13 y dependen de la clasificación del producto médico que se encuentra en el "REGLAMENTO TÉCNICO MERCOSUR DE REGISTRO DE PRODUCTOS MÉDICOS", Disposición ANMAT 2318/02.

Dicha categorización comprende 4 clases, del I al IV, en función a 18 reglas de clasificación. A medida que van subiendo las clases, va aumentando el riesgo asociado al producto sobre pacientes y usuarios, y se solicitan mayores controles.

Citando la Regla 8 de la Disposición ANMAT 2318/02: *“Todos los productos médicos implantables y los productos médicos invasivos de uso prolongado de tipo quirúrgico se incluirán en la Clase III salvo que se destinen:*

- A. *a colocarse dentro de los dientes, en cuyo caso se incluirán en la Clase II;*

- B. *a utilizarse en contacto directo con el corazón, el sistema circulatorio central o el sistema nervioso central, en cuyo caso se incluirán en la Clase IV;*
- C. *a ejercer un efecto biológico o ser absorbidos totalmente o en gran parte, en cuyo caso se incluirán en Clase IV;*
- D. *a sufrir modificaciones químicas en el organismo, salvo si los productos se colocan dentro de los dientes, o a la administración de medicamentos, en cuyo caso se incluirán en el Clase IV.”[3]*

### 1.5.1 Clasificación de la Membrana de Fascia Lata

En función de la regulación planteada y a un estudio de la Membrana de Fascia Lata de Origen Humano Liofilizada, se puede considerar a la misma como:

- un **producto médico**, ya que es material de aplicación odontológica destinado al tratamiento y no utiliza medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos para realizar su función principal de barrera en seres humanos;
- **de largo plazo**, ya que es de uso continuo durante más de treinta días;
- **de uso único**, al ser destinado a ser usado en un único paciente y todo sobrante se debe desechar; e
- **implantable** dado que es diseñado para ser implantado totalmente en el cuerpo humano mediante intervención quirúrgica y destinado a permanecer allí después de la intervención;
- **de clase IV**, a partir de su propiedad de biodegradación y de su origen.

Cabe destacar que fue un desafío clasificar el producto médico, dado que no se dispone de una regla específica para productos médicos derivados de tejido de origen humano en la Disposición ANMAT 2318/02. Por un lado, se consideró la aplicación de la Regla 17 referida a productos derivados de tejido animal y, paralelamente, valiéndonos del uso previsto de la membrana<sup>11</sup>, de la Regla 8 previamente citada. Ambas reglas coinciden en regular la Membrana de Fascia Lata de Origen Humano Liofilizada como producto médico de clase IV. Adicionalmente, se tomó como referencia el registro antecedente de matriz ósea de origen humano donde es considerada como producto médico de clase IV [39].

---

<sup>11</sup> “La aplicación de las reglas de clasificación se regirá por la finalidad prevista de los productos médicos”, inciso 1.1 del Anexo II de la Disposición ANMAT 2318/02

### 1.5.2 Solicitud de Inscripción en el Registro de Productores y Productos de Tecnología Médica de Productos Médicos

En el artículo 3 de la Disposición ANMAT 727/13 se especifica la documentación a presentar en la solicitud de inscripción en el RPPTM de productos médicos de Clase IV [48]. La misma se cita a continuación ignorando el inciso para importadores ya que no aplica:

- A. *“Informaciones descritas en los anexos III.A, III.B y III.C del Reglamento Técnico aprobado por Disposición ANMAT 2318/02, declaradas y firmadas por el responsable legal y por el director técnico.*
- B. *Copia de la disposición y certificado de Autorización de Funcionamiento de Empresa según Disposición ANMAT 2319/02.*
- C. *Copia del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación según Disposición ANMAT 194/99 de la empresa que solicita la inscripción.*
- D. *Ensayos que comprueben el cumplimiento de los requisitos previstos por los reglamentos técnicos específicos MERCOSUR que resultaren aplicables al producto a registrar, cuando corresponda, emitidos por laboratorios oficiales, o privados acreditados por el Organismo Argentino de Acreditación creado por Decreto No 1474/94 y sus normas complementarias.*
- E. *Informe de gestión de riesgo según norma ISO 14971 y copia autenticada de los reportes completos de los ensayos que sustentan el informe sobre Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia previstos en el Artículo 1.6 del Anexo III.0 del Reglamento aprobado por Disposición ANMAT 2318/02. Estos ensayos, siempre que fuera aplicable, deberán ajustarse a lo previsto en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, a las normas técnicas IRAM, ISO y/o IEC u otras normas aplicables y ser emitidos por laboratorios oficiales, o privados acreditados por el Organismo Argentino de Acreditación. Excepcionalmente, en caso de inexistencia de laboratorios acreditados en la República Argentina para la realización de alguno de estos ensayos, el solicitante deberá proponer la realización del mismo en un laboratorio extranjero, acreditado según norma ISO 17025 por organismo de acreditación reconocido por los cuerpos internacionales de acreditación de laboratorios (ILAC, EA, APLAC, etc.). El informe de gestión de riesgo previsto en el presente inciso deberá ser suscripto, en cada una de sus secciones, por un profesional universitario con incumbencias profesionales acordes con la tecnología del producto involucrado. Para los productos clases III y IV se deberá incluir en el plan de gestión de riesgo una sección de revisión clínica, refrendada por un profesional del ámbito asistencial, con demostrada experiencia en el uso clínico de productos semejantes al que se pretenda registrar (acreditada mediante currículum vitae), la cual versará sobre la*

*relación riesgo/beneficio y justificará los niveles de riesgo considerados como aceptables en dicho informe.*

- F. Historial de comercialización, que incluya listado de países donde el producto se comercializa, eventos adversos, retiros del mercado relacionados con el producto y medidas tomadas, en caso de corresponder, indicando además la fecha hasta la que fue considerado el historial.*
- G. Comprobante de pago del arancel correspondiente. Esta Administración Nacional a través de la Dirección de Tecnología Médica evaluará el cumplimiento de los requisitos enunciados en el presente artículo, pudiendo requerir la presentación de documentación y ensayos complementarios o adicionales; o bien la repetición de los ensayos y controles ya efectuados, a fin de acreditar la seguridad y eficacia del 11 producto a inscribir todo ello de conformidad con la normativa vigente.”*



## Capítulo 2: Desarrollo de la Solicitud para Registro de Producto Médico

### 2.1 Formulario con Informaciones del Fabricante y sus Productos Médicos

- Tipo de Solicitud: Registro
  - Identificación del Fabricante solicitante de Registro:
    - Código para identificación de la autorización del funcionamiento concedida al establecimiento para la fabricación o importación del producto médico:  
LEGAJO: 1007
    - Nombre del fabricante:  
Laboratorio de Hemoderivados “Presidente Illia” de la UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
    - Informaciones del fabricante:
      - Dirección completa: Av. Valparaíso s/n - Ciudad Universitaria - X5000HRA Córdoba - Argentina
      - Teléfono: 0054 351 433 - 4122/3 - 3034/5
      - Fax: 0054 351 433 - 4124
      - E-mail: laboratorio@hemo.unc.edu.ar
  - Identificación del producto médico
    - Código de identificación y nombre técnico del producto médico, (utilizando nomenclatura universal o MERCOSUR cuando ésta se encuentre disponible).  
17-165, Aloinjertos [49]
    - Marca y modelo(s) de (los) producto(s) médico(s) (describir o detallar la familia de productos médicos, cuando fuese necesario).  
Tejido Humano UNC - Membrana de Fascia Lata Liofilizada

- Clasificación del producto médico conforme a las reglas establecidas en el Anexo II de la Disposición ANMAT 2318/02:

Clase IV

- Origen del producto médico: Nombre del fabricante y su dirección completa:

Banco de Tejidos del Laboratorio de Hemoderivados “Presidente Illia” - UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA, Av. Valparaíso s/n - Ciudad Universitaria - X5000HRA Córdoba - Argentina

- El responsable legal y el responsable técnico del establecimiento asumen la responsabilidad de las informaciones presentadas en este formulario:

- Nombre, cargo y firma del responsable legal:

Director Ejecutivo del Laboratorio de Hemoderivados

- Nombre, título (registro profesional) y firma del responsable técnico:

Director Técnico del Laboratorio de Hemoderivados

Director Médico del Laboratorio de Hemoderivados

## 2.2 Informaciones de los Rótulos e Instrucciones de Uso de Productos Médicos

Todos los productos médicos de clase IV deben incluir en su envase los rótulos y las instrucciones de uso correspondientes. Se debe presentar toda aquella información necesaria para la utilización del producto médico con plena seguridad y respetando las especificaciones de la Disposición ANMAT 2318/02 como se muestra a continuación.

### 2.2.1 RÓTULOS

En los rótulos se debe brindar la siguiente información según lo que corresponde para la Membrana de Fascia Lata:

- La razón social y dirección del fabricante;
- La información estrictamente necesaria para que el usuario pueda identificar el producto médico y el contenido del envase;
- Si corresponde, la palabra "estéril";
- El código del lote precedido por la palabra "lote" o el número de serie según proceda;
- Si corresponde, fecha de fabricación y plazo de validez o la fecha antes de la cual deberá utilizarse el producto médico para tener plena seguridad;
- La indicación, si corresponde que el producto médico, es de un solo uso;
- Las condiciones específicas de almacenamiento, conservación y/o manipulación del producto;
- Las instrucciones especiales para operación y/o uso de productos médicos;
- Cualquier advertencia y/o precaución que deba adoptarse;
- El nombre del responsable técnico legalmente habilitado para la función; y
- El número de Registro del Producto Médico precedido de la sigla de identificación de la Autoridad Sanitaria competente [50].

### 2.2.1 Proyecto de Rótulos

Fabricado por Laboratorio de Hemoderivados “Presidente Illia” de la UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA.

Av. Valparaíso s/n, Ciudad Universitaria, X5000HRA Córdoba, Argentina.

Membrana de Fascia Lata Liofilizada, Marca: Tejido Humano UNC.

Forma de Presentación: 1,5 x 2 cm, 1,5 x 3 cm, 2 x 2 cm, 2 x 3 cm, 2,5 x 2,5 cm y 3 x 4 cm; o a demanda por especialidad y práctica. Cada envase contiene 1 membrana.

Nº de lote: (ver envase).

Fecha de vencimiento: (ver envase).

Producto médico de un sólo uso para utilizar en un único receptor.

Material atóxico, libre de pirógenos y estéril.

Producto esterilizado por radiación GAMMA.

Material procesado bajo normativas INCUCAI y ANMAT.

Almacenar en un lugar seco a temperatura ambiente entre 5°C y 30°C. Resguardar de la humedad y la luz solar.

Leer las Instrucciones de Uso antes de utilizar el producto. (Ver Precauciones, Advertencias y Contraindicaciones).

No utilizar si el envase no está íntegro.

Utilizar antes de la fecha de vencimiento.

Director Técnico del Laboratorio de Hemoderivados.

Director Médico del Laboratorio de Hemoderivados.

Autorizado por ANMAT PM 1007-XX.<sup>12</sup>

Condición de venta: Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias.<sup>13</sup>

---

<sup>12</sup> Dicha información queda pendiente a la autorización de ANMAT. “El número de inscripción que se otorgue a cada producto médico, será propuesto por la empresa registrante, e identificará individualmente a cada producto. Estará conformado de la siguiente forma: "PM - legajo de la empresa – número de producto". Los números de producto serán correlativos, en orden ascendente.” Art. 2º Disp. ANMAT 3802/04

<sup>13</sup> Autorizados y habilitados por las Autoridades de Salud correspondientes, a partir de una solicitud específica para un receptor según Res. INCUCAI 118/09 y Res. INCUCAI 001/11

### 2.2.2 INSTRUCCIONES DE USO

En las instrucciones de uso se debe brindar la siguiente información según lo que corresponde para la Membrana de Fascia Lata:

- Las indicaciones contempladas en el rótulo, salvo N° de lote y fecha de vencimiento;
- Las prestaciones contempladas en el ítem 3 del Anexo de la Resolución GMC 72/98 que dispone sobre los Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia de los Productos Médicos y los posibles efectos secundarios no deseados;
- La información útil para evitar ciertos riesgos relacionados con la implantación del producto médico;
- Las instrucciones necesarias en caso de rotura del envase protector de la esterilidad;
- La Información sobre cualquier tratamiento o procedimiento adicional que deba realizarse antes de utilizar el producto médico;
- La Información que permita al personal médico informar al paciente sobre las contraindicaciones y las precauciones que deban tomarse; y
- Las precauciones que deban adoptarse si un producto médico presenta un riesgo habitual no habitual específico asociado a su eliminación.

### 2.2.2.1 *Proyecto de Instrucciones de Uso*

Fabricado por Laboratorio de Hemoderivados “Presidente Illia” - UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA. Av. Valparaíso s/n, Ciudad Universitaria, X5000HRA Córdoba, Argentina.

Membrana de Fascia Lata Liofilizada, Marca: Tejido Humano UNC.

Forma de Presentación: 1,5 x 2 cm, 1,5 x 3 cm, 2 x 2 cm, 2 x 3 cm, 2,5 x 2,5 cm y 3 x 4 cm; o a demanda por especialidad y práctica. Cada envase contiene 1 membrana.

Producto médico de un sólo uso para utilizar en un único receptor.

Material atóxico, libre de pirógenos y estéril.

Producto esterilizado por radiación GAMMA.

Material procesado bajo normativas INCUCAI y ANMAT.

Almacenar en un lugar seco a temperatura ambiente entre 5°C y 30°C. Resguardar de la humedad y la luz solar.

Leer las Instrucciones de Uso antes de utilizar el producto. (Ver Precauciones, Advertencias y Contraindicaciones).

No utilizar si el envase no está íntegro.

Utilizar antes de la fecha de vencimiento.

Director Técnico del Laboratorio de Hemoderivados

Director Médico del Laboratorio de Hemoderivados

Autorizado por ANMAT PM 1007-XX

Condición de venta: Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias.

#### **DESCRIPCIÓN:**

La Membrana de Fascia Lata es una membrana absorbible compuesta por colágeno y fibras de elastina. Constituye una estructura base que se sustituye por tejido propio e induce la formación de tejido nuevo.

Es un material implantable que colabora en los procedimientos de regeneración tisular y ósea guiada, actuando como barrera física, manteniendo el espacio e impidiendo el crecimiento del tejido epitelial y conectivo gingival hacia la base del defecto, permitiendo únicamente la proliferación de células pluripotenciales del ligamento periodontal, para lograr una correcta restauración del tejido óseo y de inserción.

La Membrana de Fascia Lata Liofilizada es obtenida a partir de tejido músculo esquelético de donante cadavérico proveniente de banco de tejidos habilitado en donde los donantes o sus familiares han dado su consentimiento de donación y se han considerado sanos por la Autoridad Sanitaria Jurisdiccional y/o el Director Médico del Banco de Tejidos.

**COMPOSICIÓN:** fibras de colágeno y elastina de origen humano.

**CARACTERÍSTICAS:** Tejido de origen humano cadavérico liofilizado. Implante atóxico, estéril y libre de pirógenos; esterilizado por radiación gamma, procesado bajo normativas INCUCAI y ANMAT.

**INDICACIONES/ USO PREVISTO:** Indicada para uso odontológico en implantología y periodoncia para fomentar la regeneración de tejidos periodontales a partir del criterio del profesional odontólogo según la patología a tratar. A modo de ejemplo, se nombran los siguientes casos de uso:

- Aumento de la apófisis alveolar.
- Reconstrucción de la apófisis alveolar con el objeto de facilitar la fijación de una prótesis dental.
- Tratamiento de defecto de fenestración.
- Tratamiento de defecto óseo periodontal (defecto de una a tres paredes no mayores a 4 mm, defectos de furcación de clases I y II).
- Tratamiento de defecto de dehiscencia tisular.
- En o junto a los alvéolos después de una extracción dentaria.
- Aumento inmediato o diferido en alvéolos dentales ubicados en torno a implantes.

**RESTRICCIONES/ CONTRAINDICACIONES:**

- Individuos que presenten infección aguda o crónica en la zona quirúrgica dentro de la cavidad bucal.
- Pacientes con defectos periodontales o implantológicos particularmente graves que a criterio del odontólogo no conseguirán una curación exitosa.
- Embarazo/ lactancia: no se dispone de datos sobre el uso del producto durante el embarazo o la lactancia. Por motivos de seguridad: las mujeres embarazadas o lactantes no deben recibir tratamiento con la Membrana de Fascia Lata.
- No se han investigado la seguridad ni la eficacia de la Membrana de Fascia Lata en niños antes de la madurez esquelética.

- Pacientes con anatomía o patología ósea que imposibilite la utilización del implante o cause inestabilidad, a criterio del odontólogo.
- Pacientes con osteoporosis severa o trastornos óseos metabólicos o generalizados que afectan al proceso de curación.
- Pacientes con deficiencia vascular proximal a la zona a implantar.
- Pacientes que no deseen cooperar con las indicaciones postoperatorias.

#### **ADVERTENCIAS:**

- No reesterilizar.
- No reutilizar.
- No utilizar si el envase del producto está dañado o abierto.
- No utilizar luego de la fecha de vencimiento.
- No utilizar la Membrana de Fascia Lata luego de transcurridas 4 horas de su rehidratación.
- NUNCA iniciar el acto quirúrgico sin antes realizar una minuciosa planificación preoperatoria ya que esto puede ocasionar la mala selección del producto o un fallo terapéutico.
- Material para utilizar en un único receptor. Cualquier remanente debe ser descartado, según la normativa local vigente para residuos biopatogénicos.<sup>14</sup>
- La exposición de este producto durante la fase de cicatrización puede provocar una degradación acelerada.
- La selección del donante, el procesamiento de la membrana de fascia lata y la radiación gamma permiten asegurar la esterilización bacteriana, fúngica y viral. No obstante, y por su origen, no puede descartarse en forma absoluta la transmisión de enfermedades desconocidas.

---

<sup>14</sup> Resolución 349/94 del ex Ministerio de Salud y Acción Social



### **PRECAUCIONES:**

- El producto debe ser utilizado solamente para el uso previsto y a criterio del profesional odontólogo.
- Es importante la correcta fijación de la membrana para el éxito terapéutico.
- Ante cualquier tipo de complicación postquirúrgica, como ser dolor, infección u otros, acudir a control odontológico.
- Como con cualquier material extraño al cuerpo, podrían agravarse infecciones previas.
- Las instrucciones de uso que se incluyen en el producto deben ser leídas atentamente por el profesional y deben darse a conocer al paciente.
- El producto debe ser manipulado respetando las más estrictas medidas de asepsia, considerando la técnica quirúrgica, instrumental y material estériles.
- La cirugía para el implante de la membrana de fascia lata requiere de un entrenamiento especial.
- Previa colocación de la membrana, es importante cumplir con los tiempos de hidratación, para poder disminuir el riesgo de exposición por la gran memoria que presenta.
- El paciente debe ser advertido de las contraindicaciones, advertencias y precauciones.

### **CUIDADOS ESPECIALES:**

Debe tenerse especial cuidado en pacientes con:

- enfermedades metabólicas no controladas como diabetes mellitus, hipertensión, nefropatía o hepatopatía graves, trastorno tiroideo;
- enfermedades autoinmunitarias y/o
- consumo elevado de tabaco.

Además, debe tenerse especial cuidado en pacientes sometidos a:

- radioterapia, previa o posterior a la cirugía, y/o
- corticoterapia prolongada.

### **VERIFICACIONES DEL PRODUCTO PREVIO A SU USO:**

- Verifique la integridad del envase y no lo utilice en caso de estar dañado.
- Verifique número e identificación de la membrana de fascia lata.
- Verifique la fecha de vencimiento.
- Verifique el color marrón del envase. Indica esterilidad.
- Ante cualquier duda consulte al director técnico o al director médico del Laboratorio de Hemoderivados. Ver información del fabricante.

**INSTRUCCIONES DE USO:** La técnica debe ser llevada a cabo sólo en ambiente apropiado y con instrumental estéril. Para la aplicación de la membrana utilizar la técnica aséptica que se considere adecuada según la planificación quirúrgica y el criterio del profesional y/o según la técnica definida por el centro hospitalario. Pasos a seguir:

- Hidratar la membrana con solución fisiológica estéril por no menos de 15 minutos y no más de 60 minutos para evitar que siga expandiéndose una vez colocada.
- Colocar la membrana en la zona correcta según planificación pre quirúrgica apropiada (las dimensiones de la membrana a utilizar deben exceder a las del defecto en unos 2 a 3 mm para permitir el contacto completo con el hueso).
- La membrana se puede fijar con sutura reabsorbible, con pernos o pines de fijación.
- Para cerrar la herida, suturar sin tensión.
- Se recomienda control postoperatorio. El odontólogo recomendará las medidas de higiene bucal pertinentes.

**REACCIONES ADVERSAS:** Como en toda cirugía periodontal, podría producirse: recesión gingival, gingivorragia, inflamación de tejido blando, infección, dolor o cualquier otra complicación propia de la intervención quirúrgica que pueden provocar el fracaso del proceso regenerativo periodontal.

**TRAZABILIDAD:** Luego de la utilización de la Membrana de Fascia Lata se deben registrar los datos del implante en las tres tarjetas autoadhesivas provistas. Deben obligatoriamente quedar registrados: la identificación del implante de Membrana de Fascia Lata (nombre, lote y vencimiento); identificación del paciente (nombre, apellido y DNI); la identificación del profesional (nombre, apellido, matrícula profesional y DNI); centro sanitario en donde se realizó el implante y fecha en que se realizó el mismo.

Una de las tarjetas autoadhesivas debe ser archivada en la historia clínica del paciente. La segunda debe ser entregada al paciente. La última debe ser enviada al Laboratorio de Hemoderivados.

## 2.3 Informe Técnico

- a) Descripción detallada del producto médico: fundamentos de su funcionamiento y su acción, su contenido o composición:

<b>Modelo</b>	Membrana de Fascia Lata Liofilizada
<b>Marca</b>	Tejido Humano UNC
<b>Clasificación del Producto Médico</b>	Clase IV
<b>Características</b>	Tejido de origen humano cadavérico liofilizado para uso terapéutico odontológico. Implante atóxico, estéril y libre de pirógenos; esterilizado por radiación gamma, procesado bajo normativas INCUCAI y ANMAT.
<b>Nombre del fabricante y su dirección completo.</b>	Laboratorio de Hemoderivados "Presidente Illia" de la UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA. Av. Valparaíso s/n, Ciudad Universitaria, X5000HRA Córdoba, Argentina.
<b>Número de Registro del Producto Médico ANMAT</b>	PM1007-XX

Tabla 2: Identificación del Producto Médico

### DESCRIPCIÓN:

La Membrana de Fascia Lata es una membrana absorbible compuesta por colágeno y fibras de elastina. Constituye una estructura base que se sustituye por tejido propio e induce la formación de tejido nuevo.

Es un material implantable que colabora en los procedimientos de regeneración tisular y ósea guiada, actuando como barrera física, manteniendo el espacio e impidiendo el crecimiento del tejido epitelial y conectivo gingival hacia la base del defecto, permitiendo únicamente la proliferación de células pluripotenciales del ligamento periodontal, para lograr una correcta restauración del tejido óseo y de inserción.

La Membrana de Fascia Lata Liofilizada es obtenida a partir de tejido músculo esquelético de donante cadavérico proveniente de banco de tejidos habilitado en donde los donantes o sus familiares han dado su consentimiento de donación y se han considerado sanos por la Autoridad Sanitaria Jurisdiccional y/o el Director Médico del Banco de Tejidos.

- b) Indicación, finalidad o uso al que se destina el producto médico según lo indicado por el fabricante;

**INDICACIÓN DE USO/ USO PREVISTO:**

Indicada para uso odontológico en implantología y periodoncia para fomentar la regeneración del tejido periodontal a partir del criterio del profesional odontólogo según la patología a tratar. A modo de ejemplo, se nombran los siguientes casos de uso:

- Aumento de la apófisis alveolar.
- Reconstrucción de la apófisis alveolar con el objeto de facilitar la fijación de una prótesis dental.
- Tratamiento de defecto de fenestración.
- Tratamiento de defecto óseo periodontal (defecto de una a tres paredes no mayores a 4 mm, defectos de furcación de clases I y II).
- Tratamiento de defecto de dehiscencia tisular.
- En o junto a los alvéolos después de una extracción dentaria.
- Aumento inmediato o diferido en alvéolos dentales ubicados en torno a implantes.

- c) Precauciones, restricciones, advertencias, cuidados especiales y aclaraciones sobre el uso del producto médico, como su almacenamiento y transporte;

**PRECAUCIONES:**

- El producto debe ser utilizado solamente para el uso previsto y a criterio del profesional odontólogo.
- Es importante la correcta fijación de la membrana para el éxito terapéutico.
- Ante cualquier tipo de complicación postquirúrgica, como ser dolor, infección u otros, acudir a control odontológico.
- Como con cualquier material extraño al cuerpo, podrían agravarse infecciones previas.
- Las instrucciones de uso que se incluyen en el producto deben ser leídas atentamente por el profesional y deben darse a conocer al paciente.

- El producto debe ser manipulado respetando las más estrictas medidas de asepsia, considerando la técnica quirúrgica, instrumental y material estériles.
- La cirugía para el implante de la membrana de fascia lata requiere de un entrenamiento especial.
- Previa colocación de la membrana, es importante cumplir con los tiempos de hidratación, para poder disminuir el riesgo de exposición por la gran memoria que presenta.
- El paciente debe ser advertido de las contraindicaciones, advertencias y precauciones.

#### **RESTRICCIONES/ CONTRAINDICACIONES:**

- Individuos que presenten infección aguda o crónica en la zona quirúrgica dentro de la cavidad bucal.
- Pacientes con defectos periodontales o implantológicos particularmente graves que a criterio del odontólogo no conseguirán una curación exitosa.
- Embarazo/ lactancia: no se dispone de datos sobre el uso del producto durante el embarazo o la lactancia. Por motivos de seguridad: las mujeres embarazadas o lactantes no deben recibir tratamiento con la Membrana de Fascia Lata.
- No se han investigado la seguridad ni la eficacia de la Membrana de Fascia Lata en niños antes de la madurez esquelética.
- Pacientes con anatomía o patología ósea que imposibilite la utilización del implante o cause inestabilidad, a criterio del odontólogo.
- Pacientes con osteoporosis severa o trastornos óseos metabólicos o generalizados que afectan al proceso de curación.
- Pacientes con deficiencia vascular proximal a la zona a implantar.
- Pacientes que no deseen cooperar con las indicaciones postoperatorias.

#### **ADVERTENCIAS:**

- No reesterilizar.
- No reutilizar.
- No utilizar si el envase del producto está dañado o abierto.

- No utilizar luego de la fecha de vencimiento.
- No utilizar la Membrana de Fascia Lata luego de transcurridas 4 horas de su rehidratación.
- NUNCA iniciar el acto quirúrgico sin antes realizar una minuciosa planificación preoperatoria ya que esto puede ocasionar la mala selección del producto o un fallo terapéutico.
- Material para utilizar en un único receptor. Cualquier remanente debe ser descartado, según la normativa local vigente para residuos biopatogénicos.
- La exposición de este producto durante la fase de cicatrización puede provocar una degradación acelerada.
- La selección del donante, el procesamiento de la membrana de fascia lata y la radiación gamma permiten asegurar la esterilización bacteriana, fúngica y viral. No obstante, y por su origen, no puede descartarse en forma absoluta la transmisión de enfermedades desconocidas.

#### **CUIDADOS ESPECIALES:**

Debe tenerse especial cuidado en pacientes con:

- enfermedades metabólicas no controladas como diabetes mellitus, hipertensión, nefropatía o hepatopatía graves, trastorno tiroideo;
- enfermedades autoinmunitarias y/o
- consumo elevado de tabaco.

Además, debe tenerse especial cuidado en pacientes sometidos a:

- radioterapia, previa o posterior a la cirugía, y/o
- corticoterapia prolongada.

#### **CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO:**

Almacenar en un lugar seco a temperatura ambiente entre 5°C y 30°C. Resguardar de la humedad y la luz solar.

#### **TRAZABILIDAD:**

Luego de la utilización de la Membrana de Fascia Lata se deben registrar los datos del implante en las tres tarjetas autoadhesivas provistas. Deben obligatoriamente quedar registrados: la identificación del implante de Membrana de Fascia Lata (nombre, lote y vencimiento); identificación del

paciente (nombre, apellido y DNI); la identificación del profesional (nombre, apellido, matrícula profesional y DNI); centro sanitario en donde se realizó el implante y fecha en que se realizó el mismo.

Una de las tarjetas autoadhesivas debe ser archivada en la historia clínica del paciente. La segunda debe ser entregada al paciente. La última debe ser enviada al Laboratorio de Hemoderivados.

d) Formas de presentación del producto médico:

Dimensiones preestablecidas (1,5 x 2 cm, 1,5 x 3 cm, 2 x 2 cm, 2 x 3 cm, 2,5 x 2,5 cm y 3 x 4 cm) o a demanda por especialidad y práctica. Cada envase contiene 1 membrana.

e) Diagrama de flujo conteniendo las etapas del proceso de fabricación del producto médico, con una descripción resumida de cada etapa del proceso hasta la obtención del producto terminado;



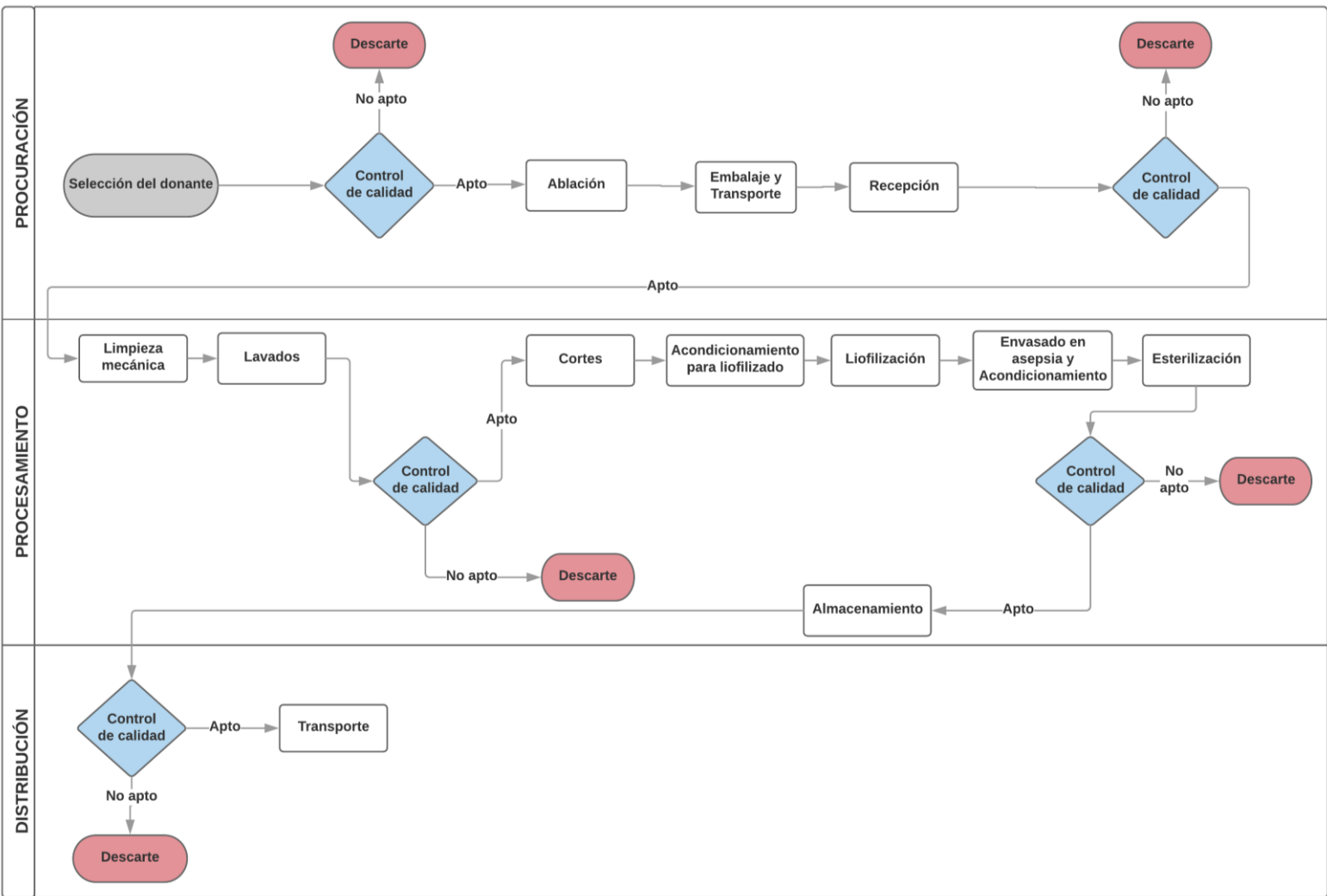


Ilustración 7: Diagrama de Flujo de Proceso Productivo

## **PROCURACIÓN DEL TEJIDO**

### **SELECCIÓN DEL DONANTE:**

- **Criterio de selección:** Se aceptan donantes mayores de 15 años, no existiendo límite superior de edad. Donantes con edad menor a la establecida serán evaluados según criterio médico.
- **Criterios de exclusión:**
  - Causa de muerte desconocida;
  - Neoplasias malignas;
  - Infecciones:
    - Tuberculosis activa,
    - Enfermedades virales agudas,
    - Micosis sistémicas activas,
    - Sepsis (no son excluyentes infecciones focales ni hemocultivos positivos),
    - Serología positiva para: HIV, HBsAg, HCV, Sífilis, Toxoplasmosis (IgM), CMV (IgM), HTLV-1 y 2,
    - Población con conductas de riesgo para HIV y/o
    - Población con antecedentes penales en los últimos 6 meses;
  - Enfermedades de etiología no determinada de repercusión sistémica;
  - Antecedentes de internación psiquiátrica;
  - Otras:
    - Síndrome de Reye,
    - Enfermedades del tejido conectivo de larga evolución con repercusión sistémica,
    - Encefalopatías espongiiformes,
    - Esclerosis lateral amiotrófica,
    - Enfermedad de Alzheimer,

- Enfermedad de Parkinson,
- Síndrome de Guillan-Barre,
- Demencias de etiología no determinada y/o
- Esclerosis múltiple;
- Embarazo; y/o
- Donantes con antecedente de trasplante y bajo tratamiento inmunosupresor sin serología por PCR para HIV, hepatitis B y C.

**ABLACIÓN:** Es el procedimiento quirúrgico mediante el cual se realiza la extracción de la membrana de fascia lata del cuerpo del donante cadavérico. El tejido es extraído lo antes posible desde la realización del diagnóstico de muerte, para preservar así, la integridad celular y minimizar la contaminación microbiana post-mortem. Se puede demorar la extracción hasta 8 horas si no es enfriado el cuerpo o hasta 24 horas si es colocado entre 2°C y 8°C, dentro de las 6 primeras horas post-mortem [4].

**EMBALAJE Y TRANSPORTE:** Se utiliza un embalaje flexible, impermeable y de triple bolsa por unidad de membrana. Las bolsas son de polietileno de 60 a 100 micras esterilizadas por óxido de etileno. Luego, dichas bolsas se colocan en una bolsa roja de 120 micras de espesor, según la normativa de transporte de material biológico. La bolsa roja, se coloca en un contenedor rígido para preservar las piezas de golpes. Cada bolsa triple, bolsa roja y contenedor lleva su respectivo rótulo de identificación según los requisitos de la Resolución INCUCAI 118/09.

## **PROCESAMIENTO**

### **CONTROLES DE CALIDAD:**

- **DE MATERIA PRIMA:** En el centro de ablación, se realizan pruebas serológicas, microbiológicas y anatomopatológicas al tejido ablacionado. Dependiendo de los resultados de las mismas, el tejido es transportado al Banco de Tejidos o, en su defecto, descartado. Una vez recibido en el Banco de Tejidos, previo a su procesamiento, se realiza un muestreo del tejido para estudios microbiológicos y de anatomía patológica.
- **DE PROCESAMIENTO:** Se verifica que se hayan realizado los muestreos para control de procesamiento, y que los mismos hayan sido anotados en el registro de lote.

Se entregan para control de calidad: muestra de agua purificada por osmosis inversa utilizada en el procesamiento y muestra de agua de enjuague del último lavado de la membrana, muestreo de los ambientes, y muestreo de segmento de membrana para análisis físico-químicos, de microbiología y de endotoxinas bacterianas según corresponda. Al igual que en las demás pruebas, si los resultados no son los adecuados, el material se descarta.

Los ambientes calificados o áreas limpias donde se realizan los procesamientos son controlados mediante placas de petri antes y durante cada procesamiento. Además, los ambientes son validados cada 6 meses, en cuanto a su estado de calificación según la clasificación que le corresponde como área limpia, acorde a la criticidad de la etapa de procesamiento.

Por otro lado, rige un programa integral de monitoreo de parámetros ambientales para prevenir la contaminación u otros efectos adversos sobre el tejido apto para trasplante, y también para garantizar las condiciones adecuadas para las operaciones y para el personal. Los operarios que intervienen en el envasado aséptico, también son analizados mediante muestreos con placas de sedimentación de sus guantes y ropa, para control microbiológico.

Todos los equipos críticos que intervienen están sometidos a un plan de calibración/ calificación periódica.

Los insumos (cloruro de sodio, hipoclorito, de sodio, alcohol, agua purificada, entre otros) permanecen en cuarentena (segregados indicando su estado de análisis) en el Depósito General de Hemoderivados de Insumos No Biológicos hasta tener su aptitud por parte de Control de Calidad. Una vez aptos, recién pueden ingresar a la planta procesadora de insumos biológicos.

El material de imprenta y de acondicionamiento también es sometido a rigurosos controles de calidad, y cuentan con sus especificaciones de compra. Luego el área de picking imprime y libera el codificado con lote y fecha de vencimiento.

- **DE PRODUCTO ENVASADO Y DE PRODUCTO TERMINADO:** Se valida el proceso de esterilización para asegurar que el lote de tejido producido tenga un “coeficiente de seguridad de esterilidad” de  $10^{-6}$ . Este debe ser convalidado en cada lote de esterilización.

Se controlan los rótulos y las operaciones de envasado para evitar la contaminación cruzada entre productos.

A la membrana procesada se le realizan análisis microbiológicos y de endotoxinas. Finalmente, se inspecciona el producto terminado

atendiendo a su packaging, integridad de envase primario, codificación y material de imprenta.

- **DE DOCUMENTACIÓN Y TRAZABILIDAD:** Durante cada etapa se registran las operaciones y se controla la documentación. Se debe verificar la recepción de las tarjetas de trazabilidad luego de haber implantado los tejidos. Se archiva en una carpeta, por número de operativo o donante, toda la documentación de las distintas áreas del Laboratorio de Hemoderivados, donde se ha llevado a cabo el procesamiento de la membrana, como así también los protocolos que emite el SINTRA<sup>15</sup> en cada paso del procesamiento del tejido.

**ESTRUCTURA EDILICIA:** El Banco de Tejidos cuenta con las siguientes áreas requeridas según la normativa vigente:

- Área administrativa y de archivo.
- Área de control de calidad.
- Área de vestuarios generales y baños.
- Áreas de procesamiento de material biológico: El procesamiento aséptico de tejidos, la apertura de embalajes y/o la ruptura del sistema cerrado, es realizado solamente en un puesto de trabajo clase A ó 100, el cual está ubicado dentro de una sala clase C ó 10.000. Los tejidos con esterilización terminal se procesan en una sala de clase D ó 100.000, reduciendo los riesgos de contaminación microbiana, partículas y pirógenos. Esta zona es alimentada con aire enteramente filtrado con filtros de eficacia correspondiente al nivel de limpieza requerido. Estas áreas se encuentran equipadas con un indicador de gradiente de presión que es controlado periódicamente.
- Área de almacenamiento.
- Depósito de materiales e insumos no biológicos.
- Depósito de Membrana de Fascia Lata: Antes de ser liofilizadas, de ser necesario, se conservan las membranas a  $-75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ . Una vez procesadas, pero aún en cuarentena, se conservan a temperatura ambiente, en la zona de cuarentena. Siempre se indica su estado de análisis: en cuarentena, apta y/o rechazado si correspondiese.
- Depósito de producto terminado apto o aprobado.

---

<sup>15</sup> Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina

- Área de lavado.

El plano de las zonas, su construcción, su concepción y su utilización minimizan los riesgos de confusión o de error estableciendo circuitos lógicos, tal que contribuya a la protección del personal y de los alrededores. Las áreas están climatizadas, correctamente iluminadas y ventiladas, como así también, claramente identificadas y señalizadas.

El banco cuenta con procedimientos específicos para la circulación entre las áreas y el uso de vestimenta de seguridad y bioseguridad para el ingreso y egreso a las diferentes salas.

**LIMPIEZA MECÁNICA:** Luego de la recepción del tejido en el banco, siempre bajo cabina de flujo laminar, se lleva a cabo la limpieza de la membrana de fascia lata separándola mecánicamente de los tejidos indeseables.

**LAVADOS:** Se realizan diversos ciclos de lavado con solventes orgánicos para eliminar cualquier resto de tejido indeseable de la membrana y para lograr su asepsia.

**CORTE:** Se realizan cortes de acuerdo a la medida y presentación requerida. Se separa una muestra para control de calidad que consiste en un segmento de membrana que se envasa igual que el producto al que representa.

**ACONDICIONAMIENTO PARA LIOFILIZADO/DESECADO:** Siempre operando en el interior de una campana de flujo laminar, comenzando por colocar los cortes sobre recipientes adecuados para proceso de liofilizado. Luego se lleva a congelar a  $-75^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , si es que el liofilizado/disecado no se realiza de inmediato. De lo contrario, no es necesario congelar.

**LIOFILIZADO/DESECADO:** Se trasladan las membranas a la liofilizadora/ desecadora y se procede a dar vacío al sistema. Los parámetros del proceso son monitoreados y registrados. Transcurridas 6 horas desde el inicio de esta etapa, el equipo es detenido. Se retiran las membranas para separar la muestra con la que se evalúa el porcentaje de humedad, y se las coloca nuevamente en la campana de flujo laminar. Se retoma el secado, y al conocer el resultado de la humedad se detiene el proceso dándolo por finalizado si el mismo es menor al 5%. De lo contrario, se continúa con el proceso de liofilizado/disecado.

**ENVASADO EN ASEPSIA Y ACONDICIONAMIENTO:** Se envasan en frascos de vidrio estériles y apirógenos de calidad farmacéutica tipos I o II tratados a I, incoloros y transparentes. El empaque final se acondiciona con un bolsillo para alojar los rótulos de identificación correspondientes, prospecto y tarjeta de trazabilidad por triplicado.

**ESTERILIZACIÓN:** Las membranas son esterilizadas con radiación gamma a una dosis de 25 kGy y el frasco pasa a color marrón y transparente. Este proceso se encuentra tercerizado. Se coloca un determinado número de frascos con las membranas en una caja, la cual no deberá contener un número excesivo de fracciones para conseguir una irradiación homogénea. Se realizan pruebas internas de esterilidad post irradiación para verificar la esterilidad de la membrana representativa del lote. Si los resultados no son los esperados, dichos productos son descartados.

**ALMACENAMIENTO:** Una vez irradiadas, las distintas fracciones de membrana son almacenadas a temperatura ambiente siempre en un lugar adecuado destinado a tal fin, como ser un depósito con temperatura y humedad controladas entre 5°C y 30°C y al resguardo de la luz.

## **DISTRIBUCIÓN**

**LIBERACIÓN DEL TEJIDO PARA SU TRANSPORTE:** Dirección técnica evalúa los análisis del producto terminado de Control de Calidad. En caso de cumplir con todas las normas de calidad requeridas la membrana de fascia lata es declarada como tejido APTO, y es liberado (autorizado para su distribución).

**DESCARTE:** En caso de no cumplir con todos los requisitos de calidad, Dirección Técnica declara al tejido como NO APTO. Algunas de las causas para el descarte son:

- tejido que no llega a destino debidamente identificado,
- tejido cuyos resultados de las pruebas serológicas y de los estudios de anatomía patológica sean inapropiados,
- tejido con documentación incompleta, y/o
- tejido que por criterio del director médico, se considera por alguna razón justificada como no apto.

El descarte del tejido no conforme y de desecho debe cumplir con la Resolución 349/94 del ex Ministerio de Salud y Acción Social referente a RESIDUOS BIOPATOGENICOS. Todo producto o elemento que ha tenido contacto con un tejido es tratado como residuo biopatogénico [5].

## 2.4 Ensayos para Cumplimiento de R.E.S.E.

A partir del reglamento técnico sobre los Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia de los Productos Médicos, generales y relativos al diseño y la fabricación, se analiza individualmente cada uno de ellos según resulten o no aplicables a la Membrana de Fascia Lata. Ver Anexo 1.

Los ensayos descritos a continuación, *“siempre que fuera aplicable, deberán ajustarse a lo previsto en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, a las normas técnicas IRAM, ISO y/o IEC u otras normas aplicables y ser emitidos por laboratorios oficiales, o privados acreditados por el Organismo Argentino de Acreditación. Excepcionalmente, en caso de inexistencia de laboratorios acreditados en la República Argentina para la realización de alguno de estos ensayos, el solicitante deberá proponer la realización del mismo en un laboratorio extranjero, acreditado según norma ISO 17025 por organismo de acreditación reconocido por los cuerpos internacionales de acreditación de laboratorios (ILAC, EA, APLAC, etc.)”* [48].

Cabe destacar, que al tratarse de un producto de origen humano, las pruebas de serología para aprobación del donante son realizadas por INCUCAI- ECoDAIC.

**PRUEBAS SEROLÓGICAS DE LA MATERIA PRIMA PARA LOS SIGUIENTES AGENTES INFECCIOSOS:** para minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades.

- HIV 1 y 2: Anticuerpos para el virus de la inmunodeficiencia humana (anti-HIV).
- Hepatitis B: Antígeno de superficie para hepatitis B (HBs Ag). Anticuerpo VHB core. Anticuerpos anti Antígeno de superficie (HBsAc).
- Hepatitis C: Anticuerpo para el virus de hepatitis C (anti-VHC).
- Sífilis: prueba reagínica (RPR/VDRL) y confirmación mediante prueba treponémica (TPHA).
- HTLV I y II: Anticuerpos para el virus de leucemia de células T.
- CMV: Anticuerpos anti Citomegalovirus de tipo IgM e IgG.
- Brucelosis: reacción de Huddleson.
- Chagas: Anticuerpos de tipo IgG.
- Toxoplasmosis: Anticuerpos de tipo IgG e IgM.

**PRUEBAS DE ANATOMOPATOLOGÍA:**

- Verificación de ausencia de malignidad tisular.

**PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS PARA LOS SIGUIENTES MICROORGANISMOS:** se utilizan para el control de calidad de agua, monitoreo ambiental y del producto.

- Anaerobios
- Aerobios



**ENSAYOS DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS:** para detectar o cuantificar endotoxinas de bacterias gram negativas usando un lisado de amebocitos del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus* o *Tachypleus tridentatus*). Permite verificar que el producto sea apirogénico.

- Método de coagulación o gel en tubo (gel-clot) según Farmacopea Argentina

**ENSAYOS DE ESTABILIDAD:** para establecer el período de vida útil y condiciones ambientales en las cuales las propiedades del producto se mantienen dentro de sus especificaciones. Se analizan las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz.

- Estudio de estabilidad acelerado según Farmacopea Argentina
- Estudio de estabilidad de larga duración según Farmacopea Argentina

**ENSAYOS DE BIOCOMPATIBILIDAD:**

- Citotoxicidad según ISO 10993-5 e ISO 7405, se recomiendan como métodos in vitro los ensayos de difusión en agar y de difusión en filtro. Determinan la lisis celular, la inhibición de las células, crecimiento y otros efectos en las células causados por el producto médico.
- Sensibilización según ISO 10993-10, estiman el potencial del producto médico para provocar sensibilización de contacto.
- Reactividad intracutánea según ISO 10993-10, evalúan la reacción localizada del tejido al producto médico.
- Toxicidad subaguda y subcrónica según ISO 10993-11, evalúan los efectos de la exposición o contacto único o múltiple con producto médico durante un período no inferior al 10% de la vida útil total del animal de prueba.
- Genotoxicidad según ISO 10993-3, utilizan cultivos celulares de mamíferos o no mamíferos para determinar mutaciones genéticas, cambios en la estructura y el número de cromosomas y otras toxicidades que afecten al ADN, causadas por el producto médico.
- Implantación según ISO 10993-6, evalúan los efectos patológicos locales sobre el tejido vivo, tanto a nivel general como a nivel microscópico, de una muestra del producto que se implanta quirúrgicamente en el tejido apropiado para la aplicación deseada.
- Hemocompatibilidad según ISO 10993, evalúan los efectos del producto médico al entrar en contacto con la sangre sobre la sangre o sus componentes.

- Toxicidad crónica según ISO 10993-11, evalúan los efectos de la exposición o contacto único o múltiple con producto médico durante un período no inferior al 10% de la vida útil total del animal de prueba.
- Biodegradación según ISO 10993-9, Sirven para determinar los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de productos lixiviables y productos de degradación del producto médico.
- Recubrimiento pulpar según ISO 7405, 6.5, analizan la respuesta de la pulpa dental de animales después de recubrimiento pulpar directo con diferentes materiales para el análisis de citotoxicidad del material para uso odontológico.
- Utilización de materiales endodónticos según ISO 7405, 6.6.

#### **ENSAYOS PARA CARACTERIZACIÓN:**

- Análisis de aminoácidos: para determinar porcentaje de colágeno y porcentaje de colágeno entrecruzado.
- Test de ninhidrina: para visualizar las bandas de separación de aminoácido.
- Ensayo de hinchamiento: para determinar la homogeneidad en el espesor de la membrana dentro de un rango de valores determinados considerando que se trata de tejido biológico.

**ENSAYOS MECÁNICOS:** ensayos para evaluar las propiedades mecánicas de la membrana para asegurar su seguridad y eficacia.

- Corte/rasgado.
- Tensión.
- Compresión.
- Flexión.
- Elasticidad.
- Impacto.
- Resistencia a la fatiga.
- Resistencia a la tracción.
- Dimensiones.
- Dureza.

- Resistencia térmica.
- Permeabilidad/ porosidad.

**ENSAYOS DE ESTERILIDAD:**

- Según FARMACOPEA ARGENTINA, preferentemente se utiliza el Método de Filtración por Membrana para revelar las contaminaciones por microorganismos que pueden estar presentes en el producto médico que requiere ser estéril.
- Según ISO 11137, requisitos para validación del proceso de esterilización por radiación gamma para asegurar la condición de estéril del producto.
- Según ISO 14937, requisitos generales para la caracterización de un agente esterilizante y para el desarrollo, la validación y el control de rutina de un proceso de esterilización para productos sanitarios

## 2.5 Informe de Análisis de Riesgo

Para llevar a cabo el análisis del Plan de Gestión de los Riesgos, y asegurarnos que el mismo se aplique adecuadamente, nos basamos en las especificaciones de la Norma Internacional ISO 14971.

Una vez identificados y clasificados los peligros de acuerdo a su naturaleza, realizamos la estimación de los niveles de riesgo para cada uno de ellos, teniendo en cuenta la probabilidad de ocurrencia y la severidad de los mismos. Bajo los criterios de aceptabilidad del fabricante, concluimos en que el riesgo residual global es aceptable. Se justifica este resultado, en base a la baja probabilidad de ocurrencia y severidad de los riesgos. El detalle del Plan de Gestión de los Riesgos se desarrolla en el Anexo 2.

La membrana de fascia lata es utilizada desde hace décadas, en aplicaciones traumatológicas, odontológicas, estéticas, oftalmológicas y en defectos de la pared abdominal. Hasta el momento, no se han reportado casos de reacciones de rechazo hacia el injerto, incompatibilidad biológica, ni reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. Nos basamos en estudios clínicos y publicaciones científicas que avalan los resultados sobre seguridad y eficacia de la membrana como implante.

- La selección de los donantes, el procesamiento de la membrana de fascia lata y la radiación gamma aseguran la esterilización tanto bacteriana, como fúngica y viral. No obstante, dado a que es de origen cadavérico, no puede descartarse la transmisión de enfermedades desconocidas. El único caso de transmisión de VIH de un donante reportado en la literatura ocurrió en 1985 [51], y se considera que el riesgo de contraer el VIH de los aloinjertos, en un donante adecuadamente seleccionado, es menor que a través de una transfusión de sangre.
- Los cuidados post operatorios son un factor determinante del éxito del aloinjerto en defectos periodontales; según un estudio de seguridad y eficacia en el Hospital de Attica (Grecia) [28], en los pacientes que no siguieron las instrucciones del profesional odontólogo, el implante fracasó. También, se avala que el aloinjerto colabora en la remodelación de manera completa, y con la curación rápida de la herida por la formación de tejido conectivo. Kvist y Reit [52], evidenciaron en casos clínicos que la duración del período de seguimiento es sumamente importante para confirmar el éxito del tratamiento efectuado.
- Un estudio publicado en la revista de la Facultad de Odontología, UBA [26], y otras publicaciones científicas, aseguran que el éxito y optimización de la regeneración tisular guiada se debe a la utilización de la membrana de fascia lata en conjunto con hueso en polvo.

- En la regeneración ósea guiada, la membrana de fascia lata colabora en la osteopromoción y cumple la función de barrera, indispensable para dicho proceso. Según un estudio publicado en la Revista de Implantología Oral, el uso de la membrana previene la proliferación apical de tejido conectivo y elimina la necesidad de una segunda intervención quirúrgica [24].
- Un estudio de la Pontificia Universidad Javeriana de Colombia [29], evidencia que la membrana de fascia lata en el tratamiento de defectos de reborde, es una alternativa que no presenta complicaciones, siempre y cuando se la manipule adecuadamente. El uso del aloinjerto en la técnica de tunelización, es avalado expresando que la membrana de fascia lata fue bien tolerada por el lecho receptor asegurando la compatibilidad biológica, sin manifestar reacciones inflamatorias ni signos de infección [9][14]. Sostiene, además, que su uso es seguro y que cumple el tiempo de reabsorción previsto. Estos mismos resultados fueron encontrados en estudios sobre la aplicación de la membrana de fascia lata en abdominoplastías [53].
- En lo que respecta a la resistencia a la tracción de la membrana, estudios científicos sobre reconstrucción de duramadre, no han reportado desgarros en la membrana al ser colocada [18].
- Para el uso de la membrana de fascia lata en la reconstrucción del piso orbital, no se han reportado casos de infección ni de exposición de la membrana, extrusión o extracción, y no se observó enoftalmia, cambios de simetría o movimientos restringidos durante el periodo de seguimiento [16].
- En el uso de la fascia lata en aplicaciones estéticas, no se han manifestado reacciones de hipersensibilidad, locales ni sistémicas, así como tampoco, la transmisión de enfermedades, infección, formación de abscesos o necrosis tisular [23]. Los resultados para el aumento de volumen tisular han sido satisfactorios al colocar la membrana. En el mismo estudio, se afirma que el injerto se ha utilizado por décadas sin haber tenido reportes de reacciones alérgicas, ni de cambios en las propiedades estructurales en el período de seguimiento.

## 2.6 Historial de Comercialización

Incluye el listado de países donde el producto se comercializa, eventos adversos, retiros del mercado relacionados con el producto y medidas tomadas, en caso de corresponder, indicando además la fecha hasta la que fue considerado el historial.

En membranas de barrera similares pero de origen animal se han manifestado, en estudios clínicos, algunas reacciones adversas. En casos excepcionales pueden producirse síntomas de intolerancia y/o una reacción inflamatoria del tejido. Como en toda cirugía periodontal, podría producirse: recesión gingival, gingivorragia, inflamación de tejido blando, infección, dolor o cualquier otra complicación propia de la intervención quirúrgica que pueden provocar el fracaso del proceso regenerativo periodontal.

Se considera el siguiente historial de comercialización considerado hasta el mes de Noviembre del año 2018. No se encontraron retiros del mercado relacionados a la membrana de fascia lata de uso odontológico.

PAIS	LABORATORIO	PRODUCTO	APROBADO POR	PRESENTACIÓN
<b>ESPAÑA</b>	Banc de Sang i Teixits [54]	Fascia Lata Periodontal	Comisión Europea (CE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 x 2,5 cm</li> </ul>
<b>ALEMANIA</b>	Dizg Deutes Institut Für Zell Und Gewebersatz [55]	Fascia Lata	BfArM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5 x 2 cm</li> <li>• 2 x 3 cm</li> <li>• 3 x 4 cm</li> </ul>
<b>MEXICO</b>	Biograft [56]	Fascia Lata	Producto registrado por COFEPRIS, Banco aprobado por FDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1,5 \times \geq 2</math> cm</li> <li>• <math>\geq 2,1 \times \geq 3</math> cm</li> <li>• <math>\geq 3,1 \times \geq 4</math> cm</li> </ul>
<b>ESTADOS UNIDOS</b>	ENTrigue Surgical, Inc. [57]	Fascia Lata	FDA y AATB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 x 3 cm</li> <li>• 2,5 x 3 cm</li> <li>• 3 x 4 cm</li> <li>• 4 x 5 cm</li> </ul>
	MTF Biologics [58]	Fascia Lata	FDA, Australia TGA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 x 5 cm Congelada</li> <li>• 2,5 x 1,5 cm Liofilizada</li> </ul>
	Community Tissue Services [59]	Maxxeus Dental - Fascia Lata	FDA y AATB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 x 1 cm</li> <li>• 1,5 x 2 cm</li> <li>• 2 x 3 cm</li> </ul>
<b>COLOMBIA</b>	Fundación Cosme y Damián [60]	Fascia Lata Liofilizada	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 x 3 cm</li> </ul>

Tabla 3: Historial de Comercialización

## Conclusiones

En el desarrollo del presente proyecto integrador se logró el cumplimiento de los objetivos planteados, tanto el general como los específicos.

En cuanto al primero, se recopiló toda la documentación requerida según la Disposición ANMAT para presentar en la solicitud de inscripción de la Membrana de Fascia Lata Liofilizada de origen humano como producto médico en el RPPTM de ANMAT. Cabe aclarar que al tratarse de un producto que todavía se encuentra en etapa de diseño, no se cuenta con los reportes completos de los ensayos que sustentan el informe sobre R.E.S.E. Por otro lado, los certificados de Autorización de Funcionamiento de Empresa según Disposición ANMAT 2319/02 y de Buenas Prácticas de Fabricación según Disposición ANMAT 3266/13 que el Banco de Tejidos del Laboratorio posee no se encuentran anexados en este proyecto al no aportar valor alguno. En el momento de presentar la solicitud, la empresa los debe presentar junto al comprobante de pago del arancel correspondiente.

En cuanto a los objetivos específicos:

- Se analizó la legislación vigente en Argentina tanto como para producto médico como para tejido humano. Se concluyó que actualmente, INCUCAI regula la membrana de fascia lata liofilizada de origen humano bajo las mismas resoluciones aplicadas al trasplante de órganos. Dicha situación se encuentra en proceso de cambio a nivel internacional y aspira a una regulación consensuada entre INCUCAI y ANMAT para los productos derivados de tejido humano que dejan de considerarse trasplante por su nivel de transformación y uso previsto. Creemos pertinente que en un futuro se alcance una normativa en conjunto, donde sea INCUCAI el responsable de regular la obtención del tejido cadavérico como materia prima y luego, ANMAT regule el procesamiento y distribución de los productos médicos de origen humano.
- Identificamos la documentación requerida para presentar en la solicitud de inscripción de un producto médico en el RPPTM de ANMAT.
- Se desarrolló el Plan de Gestión de Riesgos del producto según la norma internacional ISO 14971, analizando detalladamente los riesgos existentes durante la procuración, procesamiento y uso del producto, incorporando el Informe de Gestión de Riesgos a la solicitud de registro.
- Se evaluaron los requisitos esenciales de seguridad y eficacia para el producto, identificando y sugiriendo los ensayos correspondientes a implementar para asegurar su cumplimiento.
- Se diseñaron los proyectos de rótulo e indicaciones de uso del producto, teniendo en cuenta lo analizado en el Plan de Gestión de Riesgos.



Además de los objetivos cumplidos, no podemos pasar por alto otros logros relevantes. Tuvimos la oportunidad de investigar en áreas ajenas a nuestros conocimientos, y fuimos capaces de integrar lo aprendido para aplicarlo en el desarrollo de este trabajo. Pudimos relacionarnos con otros profesionales e instituciones, y así enfrentar la teoría de nuestros estudios con la realidad profesional.

### **Trabajo a Futuro**

- Ampliar el registro de la membrana de fascia lata considerando otras aplicaciones médicas ya existentes, como ser el tratamiento de ptosis palpebral y aumento de tejidos blandos en tratamientos estéticos.
- Elaborar los reportes de los ensayos a implementar para cumplir con los R.E.S.E.

## Bibliografía y Referencias

- [1] *UNE-EN ISO 14971 Productos Sanitarios. Aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios.* 2007.
- [2] ANMAT, *Disposición 3266/13. Reglamento Técnico MERCOSUR de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Médicos y Productos para Diagnóstico de Uso in Vitro (Derogación de las Res. GMC N° 04/95, 131/96, 38/96 y 65/96).* 2013.
- [3] ANMAT, *Disposición 2318/02. Reglamento Técnico MERCOSUR de Registro de Productos Médicos.* 2002.
- [4] INCUCAI, *Resolución 118/09. Normas y procedimientos concernientes a las actividades de bancos de tejidos.* 2009.
- [5] Subsecretaría de Atención Médica y Fiscalización Sanitaria, *Resolución 349/94 - Normas Técnicas Nacionales sobre el Manejo de Residuos Biopatológicos de Unidad es de Atención de la Salud - Argentina Ambiental.* 1994.
- [6] K. L. Moore, A. F. Dalley, A. M. R. Agur, y M. E. Moore, *Anatomía con orientación clínica*, 5.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2007.
- [7] M. Latarjet y A. Ruiz Liard, *Anatomía Humana*, 3.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1999.
- [8] Juan Garcia-Porrero; Juan Hurlle, *Anatomía Humana*. S.A. MCGRAW-HILL / INTERAMERICANA DE ESPAÑA, 2005.
- [9] J. Żurek, M. Dominiak, K. Tomaszek, U. Botzenhart, T. Gedrange, y W. Bednarz, «Multiple gingival recession coverage with an allogeneic biostatic fascia lata graft using the tunnel technique—A histological assessment», *Ann. Anat. - Anat. Anzeiger*, vol. 204, pp. 63-70, mar. 2016.
- [10] K. A. Derwin, A. R. Baker, R. K. Spragg, D. R. Leigh, W. Farhat, y J. P. Iannotti, «Regional variability, processing methods, and biophysical properties of human fascia lata extracellular matrix», *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, vol. 84A, n.º 2, pp. 500-507, feb. 2008.
- [11] F. Geneser, *Histología: sobre bases moleculares*, 3.<sup>a</sup> ed. Editorial Médica Panamericana, 2000.
- [12] A. K. Hernández Jiménez, B. R. Yáñez Ocampo, y C. A. Esquivel Chirino, «Fascia lata como alternativa en tratamientos odontológicos», *Rev. Odontológica Mex.*, vol. 21, n.º 4, pp. 273-279, oct. 2017.
- [13] M. P. Fitzgerald, J. Mollenhauer, y L. Brubaker, «The antigenicity of fascia lata allografts», *BJU Int.*, vol. 86, n.º 7, pp. 826-828, dic. 2001.
- [14] J. Żurek, M. Dominiak, U. Botzenhart, y W. Bednarz, «The use of a biostatic fascia lata thigh allograft as a scaffold for autologous human culture of fibroblasts – An in vitro study», *Ann. Anat. - Anat. Anzeiger*, vol. 199, pp. 104-108, may 2015.

- [15] J. Dawidowicz, S. Szotek, N. Matysiak, Ł. Mielańczyk, y K. Maksymowicz, «Electron microscopy of human fascia lata: focus on telocytes», *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 19, n.º 10, pp. 2500-2506, oct. 2015.
- [16] B. Çeliköz, H. Duman, y N. Selmanpakoğlu, «Reconstruction of the orbital floor with lyophilized tensor fascia lata», *J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 55, n.º 3, pp. 240-244, mar. 1997.
- [17] K. Yamakado *et al.*, «Histologic analysis of the tibial bone tunnel after anterior cruciate ligament reconstruction using solvent-dried and gamma-irradiated fascia lata allograft», *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.*, vol. 17, n.º 8, pp. 1-5, oct. 2001.
- [18] D. Dufrane, C. Marchal, O. Cornu, C. Raftopoulos, y C. Delloye, «Clinical application of a physically and chemically processed human substitute for dura mater», *J. Neurosurg.*, vol. 98, n.º 6, pp. 1198-1202, jun. 2003.
- [19] R. Dra. Ardito, «Cirugía para Ptosis: Suspensión al frontal con fascia lata», 2012. [En línea]. Disponible en: <http://draarditocirugiaplasticaocular.blogspot.com/2012/10/suspension-al-frontal-con-fascia-lata.html>. [Accedido: 06-oct-2018].
- [20] E. H. Bedrossian, «Banked Fascia Lata as an Orbital Floor Implant», *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 9, n.º 1, pp. 66-70, mar. 1993.
- [21] A. K. Singla, «The use of cadaveric fascia lata in the treatment of stress urinary incontinence in women».
- [22] D. Peláez Mata *et al.*, «Injerto de fascia lata de donante cadáver en la reconstrucción de defectos de pared abdominal en niños», *Cir Pediatr*, vol. 14, n.º 1, pp. 28-30, 2001.
- [23] S. Burres, «Preserved Particulate Fascia Lata for Injection: A New Alternative», *Dermatologic Surg.*, vol. 25, n.º 10, pp. 790-794, oct. 1999.
- [24] R. Silverstein, L.H., Kraft, J.D., Wand, «Bone regeneration and tissue acceptance of human fascia lata grafts adjacent to dental implants: a preliminary case report», *J Oral Implant.*, vol. 18, pp. 394-398, 1992.
- [25] D. . Callan, «Guided tissue regeneration without a stage 2 surgical procedure», *Int J Periodontics Restor. Dent*, vol. 13, n.º 2, pp. 173-179, 1993.
- [26] E. J. Rodríguez PA, Lenarduzzi AL, Fernández-Solari J, «Utilización de membrana de fascia lata y hueso en polvo liofilizado en cirugía apical: caso clínico», *Rev. Fac. Odon. UBA*, vol. 27, n.º 62, pp. 11-15, 2012.
- [27] I. Elgali, O. Omar, C. Dahlin, y P. Thomsen, «Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited», *Eur. J. Oral Sci.*, vol. 125, n.º 5, pp. 315-337, oct. 2017.
- [28] V. Papakosta, C. Mourouzis, C. Komis, T. Saranteas, y G. Rallis, «Solvent-dehydrated fascia lata allograft for covering intraoral defects: Our experience», *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology*, vol. 103, n.º 4, pp. e13-e15, abr. 2007.
- [29] S. J. Pazos A, Vargas A, Pereira R, «Comparación de injerto de tejido

- conectivo y fascia en el tratamiento de defectos de reborde alveolar», *Univ Odontol*, vol. 29, n.º 62, pp. 27-37, 2010.
- [30] N. Discepoli, X. Costa Berenguer, y A. Bascones-Martínez, «Regeneración de los defectos periodontales intraóseos: combinación de membranas barrera y material de relleno: evidencia preclínica y clínica», *Av. en Periodoncia e Implantol. Oral*, vol. 24, n.º 3, pp. 145-150, 2012.
- [31] I. Aukhil, D. M. Simpson, C. Suggs, y E. Pettersson, «In vivo differentiation of progenitor cells of the periodontal ligament», *J. Clin. Periodontol.*, vol. 13, n.º 9, pp. 862-868, oct. 1986.
- [32] A. Pico Blanco, «Actualización en el uso de membranas reabsorbibles en implantes.», *Gac. Dent.*, pp. 86-104, 2011.
- [33] K. I. Afrashtehfar y A. Zerón, «Potencial de regeneración periodontal por medio de células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal», *Rev. la Fac. Med.*, vol. 55, n.º 4, pp. 4-9, 2012.
- [34] *Mosby'S Medical Dictionary*, 9.<sup>a</sup> ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier, 2013.
- [35] D. S. S. y D. P. W. Dr. Patricio Andrades, «Injertos», en *Cirugía Plástica Esencial*, 1.<sup>a</sup> ed., Santiago Chile: Universidad de Chile., 2005, pp. 43-60.
- [36] Francisco Javier Villegas Alzate, *Cirugía plástica*, 1.<sup>a</sup> ed. 2013.
- [37] «Laboratorio de Hemoderivados:: UNC». [En línea]. Disponible en: <http://unc-hemoderivados.com.ar/prodTejidos.php>. [Accedido: 07-oct-2018].
- [38] Lic. Pascual Armando Fidelio, «Lineamientos estratégicos para la Planta Procesadora Industrial de Tejidos Humanos del Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina», Universidad Nacional de Córdoba, 2011.
- [39] ANMAT, *Disposición 8052/16*. 2016.
- [40] *Ley Nacional 27.447 - Ley de Trasplante de Órganos, Tejidos y Células*. 2018.
- [41] INCUCAI, *Resolución 069/13. Normas y procedimientos para el Registro de la actividad de procuración, procesamiento, almacenamiento, distribución e implante de tejidos provenientes de donantes vivos y donantes cadavéricos, excepto tejidos oculares*. 2013.
- [42] INCUCAI, *Resolución 001/11. Normas y registro de establecimientos habilitados y profesionales acreditados para el implante de tejidos del sistema músculo-esquelético y osteoarticular. Normas para la habilitación de bancos de ojos y autorización de profesionales; d*. 2011.
- [43] *Ley Nacional 16.463: MEDICAMENTOS*. 1964.
- [44] *Decreto Nacional 1490/92*. 1992.
- [45] *Ley Provincial 8302*. 1993.
- [46] Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, *Resolución MSPC 198/09*. 2009.

- [47] ANMAT, *Disposición 2124/11*. 2011.
- [48] ANMAT, *Disposición 727/13. Requisitos de Inscripción de Productos Médicos en el Registro de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM)*. 2013.
- [49] ECRI, «UMDNS español-inglés por orden de códigos», 2000. [En línea]. Disponible en: [www.ecri.org](http://www.ecri.org). [Accedido: 14-oct-2018].
- [50] ANMAT, *Disposición 3802/04*. 2004.
- [51] S. H. . Almeida, E. . Gregório, M. A. . Rodrigues, J. P. . Grando, H. . Moreira, y F. . Fraga, «Banked cadaveric fascia lata: 3-year follow-up», *Transplant. Proc.*, vol. 36, n.º 4, pp. 993-994, may 2004.
- [52] T. Kvist y C. Reit, «The perceived benefit of endodontic retreatment», *Int. Endod. J.*, vol. 35, n.º 4, pp. 359-365, abr. 2002.
- [53] L. R. Dres.Mauricio Pontillo, Daniel González, Rodrigo Perna, Eduardo Olivera, Fabiana Domínguez, Gustavo Rodríguez, «Plastia con fascia lata cadavérica en defector parietales complejos de la pared abdominal». 2009.
- [54] «Fascia lata liofilizada - Tejidos - Banc de Sang i Teixits». [En línea]. Disponible en: <https://www.bancsang.net/professionals/tejidos/53/fascia-lata-liofilizada>. [Accedido: 05-nov-2018].
- [55] DIZG Deutes Institut für Zell und Gewebersatz, «Allograft Catalogue», 2013. [En línea]. Disponible en: [https://www.dizg.de/images/pdf/deutsch/sonstige/dizg\\_katalog\\_2013\\_20jahre\\_web\\_neu.pdf](https://www.dizg.de/images/pdf/deutsch/sonstige/dizg_katalog_2013_20jahre_web_neu.pdf). [Accedido: 05-nov-2018].
- [56] Biograft, «Productos». [En línea]. Disponible en: <http://www.biograft.com.mx/productos.php?id=27&pos=1>. [Accedido: 05-nov-2018].
- [57] ENTrigue Biologics, «Catalog». [En línea]. Disponible en: <http://www.medkamp.com/PDF/ENTrigue/ENTbiologics2.pdf>. [Accedido: 05-nov-2018].
- [58] MTF Musculoskeletal Transplant Foundation, «Our Tissues & Products». [En línea]. Disponible en: <https://www.mtfbiologics.org/our-products/detail/fascia-lata>. [Accedido: 05-nov-2018].
- [59] Community Tissue Services, «Allograft Offerings Catalog». [En línea]. Disponible en: <http://www.communitytissue.org/flipbooks/SM-700-F-13/index.html?page=30>. [Accedido: 05-nov-2018].
- [60] Fundación Cosme Y Damián Banco de Huesos y Tejidos, «Catálogo de Injertos». [En línea]. Disponible en: <http://www.cydbank.org/catalogo.php>. [Accedido: 05-nov-2018].
- [61] *ISO 10993 Biological evaluation of medical devices. Part 1: Evaluation and testing*. 2003.
- [62] *ISO 7405. Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry*. 2008.

## **Anexos**

## Anexo N°1: Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia

REQUISITOS ESENCIALES DE SEGURIDAD Y EFICACIA			
REQUISITOS ESENCIALES	APLICA (A) /NO APLICA (NA)	NORMA	SOLUCIÓN ADOPTADA
<b>REQUISITOS GENERALES</b>			
Los productos deberán diseñarse y fabricarse de forma tal que su utilización no comprometa el estado clínico y la seguridad de los pacientes, ni la seguridad y la salud de los operadores o, en su caso, de otras personas cuando se utilicen en las condiciones y con las finalidades previstas. Los posibles riesgos existentes deberán ser reducidos a un nivel aceptable, compatibles con un nivel elevado de protección de la salud y de la seguridad.	A	ISO 14971	Plan de Gestión de Riesgos.
Las soluciones adoptadas por el fabricante en el diseño y la construcción de los productos deberán ajustarse a los principios actualizados de la tecnología. Al seleccionar las soluciones más adecuadas, el fabricante aplicará los siguientes principios, en el orden que se indica: a) Eliminar o reducir los riesgos en la medida de lo posible (seguridad inherente al diseño y a la fabricación); b) Adoptar las oportunas medidas de protección, incluso alarmas, en caso que fueran necesarias, frente a los riesgos que no puedan eliminarse; c) Informar a los operadores de los riesgos residuales debidos a la incompleta eficacia de las medidas de protección adoptadas.	A	ISO 14971	Plan de Gestión de Riesgos. Validación de procesos. Ensayos.
Los productos deberán ofrecer las prestaciones que les haya atribuido el fabricante y deberán desempeñar sus funciones tal y como especifique el fabricante.	A	ISO 14155	Ensayos clínicos.

Las características y prestaciones del producto médico no deberán alterarse en grado tal que se vean comprometidos al estado clínico y la seguridad de los pacientes ni, en su caso, de otras personas, mientras dure el período de validez previsto por el fabricante para los productos, cuando éstos se vean sometidos a las situaciones que puedan derivarse de las condiciones normales de uso.		A	Decreto 202/03	Ensayos de estabilidad de la membrana a largo plazo.
Los productos deberán diseñarse, fabricarse y acondicionarse de forma tal que sus características y prestaciones según su utilización prevista, no se vean alteradas durante el almacenamiento y transporte, teniendo en cuenta las instrucciones y datos facilitados por el fabricante.		A	Decreto 202/03	Ensayos de estabilidad de la membrana en las condiciones de almacenamiento recomendadas por el fabricante.
Cualquier efecto deberá constituir un riesgo aceptable en relación con las prestaciones atribuidas.		A	ISO 14971	Análisis riesgo / beneficio.
<b>REQUISITOS RELATIVOS AL DISEÑO Y LA FABRICACIÓN</b>				
<b>Propiedades químicas, físicas y biológicas</b>	Los productos deberán diseñarse y fabricarse de forma que se garanticen las características y prestaciones mencionadas en requisitos generales, con especial atenciones a: a) La elección de los materiales utilizados, especialmente en lo que respecta a la toxicidad, y en su caso, la inflamabilidad; b) La compatibilidad recíproca entre los materiales utilizados y los tejidos biológicos, células y líquidos corporales, teniendo en cuenta la finalidad prevista del producto.	A	ISO 10993 ISO 7405	Ensayos de biocompatibilidad: citotoxicidad, sensibilización, reactividad intracutánea según, toxicidad subaguda y subcrónica, genotoxicidad, implantación, hemocompatibilidad, toxicidad crónica, biodegradación,



				recubrimiento pulpar y utilización de materiales endodónticos.
	Los productos deberán diseñarse, fabricarse y acondicionarse de forma que se minimice el riesgo presentado por los contaminantes y residuos para el personal que participe en el transporte, almacenamiento y utilización, así como para los pacientes, considerando la finalidad prevista del producto. Deberá prestarse especial atención a los tejidos expuestos y a la duración y frecuencia de la exposición.	A	Directiva 2006/17/CE	Análisis/ pruebas microbiológicas. Validación del proceso de acondicionamiento.
	Los productos deberán diseñarse y fabricarse de modo que puedan utilizarse de forma totalmente segura con los materiales, sustancias y gases con los que entren en contacto durante su utilización normal o en procedimientos habituales.	A	ISO 10993	Ensayos mecánicos y de biocompatibilidad.
	Los productos médicos deberán diseñarse y fabricarse de forma que se reduzcan al mínimo los riesgos que se deriven de las sustancias desprendidas por el producto.	A	ISO 10993-9	Ensayos de biodegradación.
<b>Infección y contaminación microbiana</b>	Los productos médicos y sus procedimientos de fabricación deberán diseñarse de forma que se elimine o se reduzca el riesgo de infección para el paciente, para el operador y para terceros.	A	Directiva 2006/17/CE ISO 11137 ISO 14937	Pruebas serológicas, microbiológicas y anatomopatológicas. Validación del proceso de esterilización por radiación.
	Los tejidos de origen animal deberán proceder de animales que hayan sido sometidos a controles y seguimiento veterinario adecuados en función del uso al que se destinarán dichos tejidos.	NA		

	Los tejidos, células y sustancias de origen animal se transformarán, conservarán, analizarán y manipularán de forma que ofrezcan las máximas garantías de seguridad. En concreto, por ofrecer garantías de que estén libres de virus y otros agentes transmisibles, se utilizarán métodos reconocidos de eliminación o inactivación viral durante el proceso de fabricación.			
	Los productos médicos suministrados en estado estéril deberán diseñarse, fabricarse y acondicionarse en un envase no reutilizable o según procedimientos apropiados de manera que sean estériles en el momento de su comercialización y que mantengan esta calidad en las condiciones previstas de almacenamiento y transporte hasta que el envase protector que garantice la esterilidad, se deteriore o se abra.	A	ISO 11607 IRAM 37019-5	Validación del proceso de acondicionamiento.
	Los productos médicos suministrados en estado estéril deberán fabricarse y esterilizarse mediante un método adecuado y validado.	A	ISO 11137 ISO 14937	Validación del proceso de esterilización por radiación.
	Los productos médicos que deban ser esterilizados deberán fabricarse en condiciones adecuadamente controladas (por ej. las relativas al medio ambiente).	A	Res. 118/09 INCUCAI	Validación de las etapas del lavado en el procesamiento aséptico. Calificación de las áreas limpias y cabinas de flujo laminar.
	Los sistemas de envasado destinados a los productos médicos no estériles deberán ser tales que conserven el producto sin deterioro en el estado de limpieza previsto y si, el producto ha de	NA		

	esterilizarse antes de su uso, deberán minimizar el riesgo de contaminación microbiana; el sistema de envasado deberá ser adecuado, en función del método de esterilización indicado por el fabricante.			
	El envase o el etiquetado del producto deberá permitir que se distingan claramente y a simple vista los productos idénticos o similares en sus formas de presentación, estéril y no estéril.	A	Disp. ANMAT 2318/02 ISO 15223	Validación de los símbolos utilizados en las etiquetas, el etiquetado y la información a suministrar.
<b>Propiedades relativas a la fabricación y al medio ambiente</b>	Cuando el producto se destine a utilizarse en combinación con otros productos o equipos, la combinación, comprendido el sistema de conexión debe ser seguro y no alterar las prestaciones previstas. Toda restricción de la utilización deberá ser indicada en las etiquetas o en las instrucciones de utilización.	NA		
	Los productos médicos deberán diseñarse y fabricarse de forma que se eliminen o reduzcan: a) Los riesgos de lesiones vinculados a sus características físicas, incluidas la relación volumen/presión, la dimensión y, en su caso, ergonómicas. b) Los riesgos vinculados a las condiciones del medio ambiente razonablemente previsibles, tales como los campos magnéticos, influencias eléctricas externas, descargas electrostáticas, presión, temperatura o variaciones de la presión y de la aceleración. c) Los riesgos de interferencia recíproca con otros productos, utilizados normalmente para las investigaciones o tratamientos efectuados. d) Los riesgos que se derivan, en caso de imposibilidad del mantenimiento o calibración, del envejecimiento de los materiales	A (sólo inciso a)		Ensayos mecánicos de memoria y adaptabilidad de la membrana. Ensayo interno

	utilizados o de la pérdida de precisión de un mecanismo o control.			
	Los productos médicos deberán diseñarse y fabricarse de forma que en caso de que se utilicen normalmente se minimicen los riesgos de incendio o de explosión. Habrá que prestar especial atención a los productos cuya finalidad prevista conlleve la exposición a sustancias inflamables o a sustancias capaces de favorecer la combustión.	NA		
<b>Productos con función de medición</b>	Los productos médicos con función de medición deberán diseñarse y fabricarse de forma que proporcionen una constancia y una precisión de la medición suficientes dentro de los límites de precisión adecuados a la finalidad del producto. Los límites de precisión serán indicados por el fabricante.	NA		
	La escala de medida, de control y de visualización deberá diseñarse facilitando su lectura, teniendo en cuenta la finalidad del producto.	NA		
<b>Protección contra las radiaciones</b>	<b>Requisitos generales</b> Los productos médicos deben diseñarse y fabricarse de forma que se reduzca al mínimo compatible con el propósito perseguido, cualquier exposición de los pacientes, operadores y otras personas a las radiaciones, sin que por ello se limite la aplicación de los niveles adecuados que resulten indicados para los fines terapéuticos y diagnósticos.	NA		
	<b>Radiación intencional</b> - Cuando los productos se diseñen para emitir niveles peligrosos de radiación necesarios para un propósito médico terapéutico y/o diagnóstico específico cuyo beneficio se considere superior a los riesgos inherentes a las emisiones, éstas tendrán que ser	NA		

<p>controladas por el operador. Tales productos deberán diseñarse y fabricarse de forma que se asegure la reproductibilidad y la tolerancia de los parámetros variables pertinentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuando los productos médicos estén destinados a emitir radiaciones potencialmente peligrosas, visibles y/o invisibles, deberán estar equipados, de indicadores visuales y/o sonoros que señalen la emisión de radiación.</li> </ul>			
<p><b>Radiación no intencionada</b> Los productos médicos deberán diseñarse y fabricarse de forma que se reduzca al mínimo posible la exposición de pacientes, de operadores y otras personas a emisiones de radiaciones no intencionada, par sitas o dispersas.</p>	NA		
<p><b>Instrucciones de utilización</b> Las instrucciones de utilización de los productos médicos que emitan radiaciones deberán incluir información detallada sobre las características de la radiación emitida, los medios de protección del paciente y del operador y las formas de evitar manipulaciones erróneas y de eliminar los riesgos derivados de la instalación.</p>	NA		
<p><b>Radiaciones ionizantes.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los productos médicos que emitan radiaciones ionizantes deberán diseñarse y fabricarse de forma que se pueda regular y controlar la cantidad y la calidad de las radiaciones emitidas, en función del objetivo que se persigue.</li> <li>- Los productos médicos que emitan radiaciones ionizantes para el diagnóstico radiológico deberán diseñarse y fabricarse para garantizar una buena calidad de imagen y/o de resultado acorde con la finalidad médica que se persiga, con una exposición mínima del paciente y del operador a las radiaciones.</li> <li>- Los productos médicos que emitan radiaciones ionizantes</li> </ul>	NA		

	destinadas a la radioterapia deberán diseñarse y fabricarse de forma tal que permitan una vigilancia y un control fiables de las dosis administradas, del tipo de haz, de la energía y del tipo de radiación.			
<b>Requisitos para los productos médicos conectados a una fuente de energía o equipado con ella.</b>	Los productos médicos que lleven incorporados sistemas electrónicos programables deberán diseñarse de forma que se garanticen la repetibilidad, fiabilidad y eficacia de dichos sistemas, en consonancia con la utilización a que estén destinados. En caso de condiciones de primer defecto en el sistema, deberán preverse los medios para poder eliminar o reducir en la medida de lo posible los riesgos consiguientes.	NA		
	Los productos médicos que posean una fuente de energía interna de la que dependa la seguridad de los pacientes deberán estar provistos de un medio que permita determinar el estado de la fuente de energía.	NA		
	Los productos médicos conectados a una fuente de energía externa de la que dependa la seguridad de los pacientes deberán incluir un sistema de alarma que señale cualquier fallo de la fuente de energía.	NA		
	Los productos médicos destinados a vigilar uno o más parámetros clínicos de un paciente, deberán estar provistos de sistema de alarma adecuados que permitan avisar al operador de las situaciones que pudieran provocar condiciones de riesgo o un deterioro grave del estado de salud del paciente.	NA		
	Los productos deberán diseñarse y fabricarse de forma que se minimicen los riesgos de creación de campos electromagnéticos que puedan afectar al funcionamiento de otros productos o equipos situados en el entorno.	NA		

	<p><b>Protección contra los riesgos eléctricos</b>                  Los productos médicos deberán diseñarse y fabricarse de forma que, cuando estén correctamente instalados y se utilicen normalmente o en condiciones de primer defecto se eliminen los riesgos de choque eléctrico accidental.</p>	NA		
	<p><b>Protección contra los riesgos mecánicos y térmicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los productos médicos deberán diseñarse y fabricarse de forma que el paciente y el operador estén protegidos de los riesgos mecánicos relacionados, por ejemplo, con la resistencia, la estabilidad y las piezas móviles.</li> <li>- Los productos médicos deberán diseñarse y fabricarse de forma que los riesgos derivados de las vibraciones producidas por los productos se reduzcan al mínimo nivel posible, teniendo en cuenta el progreso técnico y la disponibilidad de medios de reducción de las vibraciones, especialmente en su origen, salvo si las vibraciones forman parte de las prestaciones previstas.</li> <li>- Los productos médicos deberán diseñarse y fabricarse de forma que los riesgos derivados de la emisión de ruido se reduzcan al mínimo nivel posible, teniendo en cuenta el progreso técnico y la disponibilidad de medios de reducción del ruido, especialmente en su origen, salvo si las emisiones sonoras forman parte de las prestaciones previstas.</li> <li>- Los terminales y los dispositivos de conexión a fuentes de energía eléctrica, hidráulica, neumática o gaseosa que tengan que ser manipulados por el operador deberán diseñarse y fabricarse de forma que se reduzca al mínimo cualquier posible, riesgo.</li> <li>- Las partes accesibles de los productos médicos (excluyéndose las partes o zonas destinadas a proporcionar calor o a alcanzar determinadas temperaturas) y su entorno no deberán alcanzar temperaturas que puedan representar un peligro en condiciones de utilización normal.</li> </ul>	NA		

	<p><b>Protección contra los riesgos que puedan presentar para el paciente las fuentes de energía o la administración de sustancias.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El diseño y la construcción de los productos médicos destinados a proporcionar energía o sustancias al paciente, deberán ser tales que el aporte pueda regularse y mantenerse con precisión suficiente para garantizar la seguridad del paciente y del operador.</li> <li>- El producto médico deberá estar provisto de medios que permitan impedir y/o señalar cualquier incorrección del ritmo de aporte del producto cuando de ella pueda derivarse algún peligro. Los productos médicos deberán estar dotados de medios adecuados para impedir, dentro de lo que cabe la liberación accidental de cantidades peligrosas de energía procedente de una fuente de energía y/o de sustancias.</li> </ul>	NA		
	<p><b>La función de los mandos e indicadores, deberá estar indicada claramente en los productos</b></p> <p>En caso de que un producto médico vaya acompañado de instrucciones necesarias para su utilización o indicaciones de mando o regulación mediante un sistema visual, dicha información deberá ser comprensible para el operador, y si procede, para el paciente.</p>	NA		



## Anexo N°2: Proceso de Gestión de Riesgos

Partiendo del marco referencial que proporciona la Norma Internacional ISO 14971, la cual desarrolla las especificaciones sobre los procesos para la Gestión de los Riesgos, que afectan principalmente al paciente, y también al operador, a otras personas involucradas en el procesamiento o en el uso del producto, a otros equipos y al ambiente; se desarrolló el Plan de Gestión de los Riesgos.

La Norma ISO 14971 sugiere y detalla un proceso para que el fabricante identifique los peligros asociados con los productos sanitarios, estime y evalúe los riesgos asociados, controle estos riesgos, y realice el seguimiento de la eficacia de los controles sugeridos.

Este proceso se esquematiza en la Ilustración 3 e incluye las siguientes etapas:

1. Análisis del riesgo.
2. Evaluación del riesgo.
3. Control del riesgo.
4. Evaluación de la aceptabilidad del riesgo.
5. Elaboración del informe de gestión de riesgos y análisis de información de producción y posproducción.

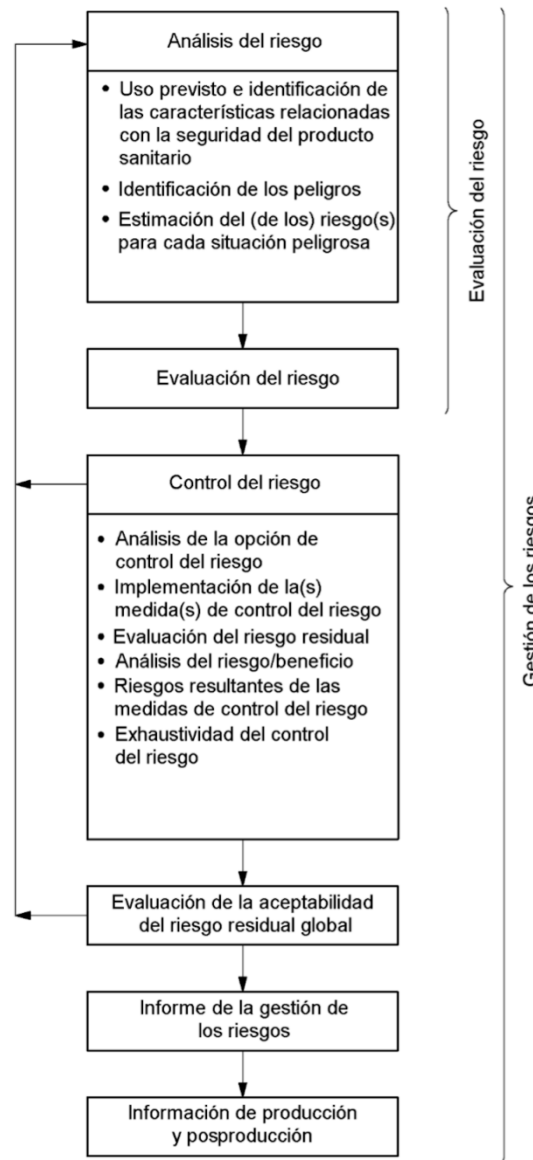


Ilustración 8: Esquema del Proceso de Gestión de Riesgos<sup>16</sup>

<sup>16</sup> Imagen obtenida de *UNE-EN ISO 14971 Productos Sanitarios. Aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios. 2007*

## ANÁLISIS DE RIESGO

Consiste en investigar toda la información disponible sobre el producto y su uso previsto con vistas a identificar los peligros y prever los posibles riesgos que puedan surgir durante la fabricación, transporte, almacenamiento, utilización y disposición del mismo.

### *Utilización Prevista*

**USO:** regeneración tisular y ósea guiada en odontología. La membrana de fascia lata liofilizada es de uso terapéutico para colaborar con el proceso de regeneración de tejidos periodontales en tratamientos odontológicos (implantología y periodoncia), cumpliendo la función de barrera.

**INDICACIONES:** indicada para uso odontológico en implantología y periodoncia para fomentar la regeneración de tejidos periodontales a partir del criterio del profesional odontólogo según la patología a tratar. A modo de ejemplo, se nombran los siguientes casos de uso:

- Aumento de la apófisis alveolar.
- Reconstrucción de la apófisis alveolar con el objeto de facilitar la fijación de una prótesis dental.
- Tratamiento de defecto de fenestración.
- Tratamiento de defecto óseo periodontal (defecto de una a tres paredes no mayores a 4 mm, defectos de furcación de clases I y II).
- Tratamiento de defecto de dehiscencia tisular.
- En o junto a los alvéolos después de una extracción dentaria.
- Aumento inmediato o diferido en alvéolos dentales ubicados en torno a implantes.

### **RESTRICCIONES/ CONTRAINDICACIONES:**

- Individuos que presenten infección aguda o crónica en la zona quirúrgica dentro de la cavidad bucal.
- Pacientes con defectos periodontales o implantológicos particularmente graves que a criterio del odontólogo no conseguirán una curación exitosa.
- Embarazo/ lactancia: no se dispone de datos sobre el uso del producto durante el embarazo o la lactancia. Por motivos de seguridad: las mujeres embarazadas o lactantes no deben recibir tratamiento con la Membrana de Fascia Lata.

- No se han investigado la seguridad ni la eficacia de la Membrana de Fascia Lata en niños antes de la madurez esquelética.
- Pacientes con anatomía o patología ósea que imposibilite la utilización del implante o cause inestabilidad, a criterio del odontólogo.
- Pacientes con osteoporosis severa o trastornos óseos metabólicos o generalizados que afectan al proceso de curación.
- Pacientes con deficiencia vascular proximal a la zona a implantar.
- Pacientes que no deseen cooperar con las indicaciones postoperatorias.

**POBLACIÓN DE PACIENTES:** pacientes con necesidad de aumento tisular periodóntico.

**CARACTERÍSTICAS:** implante atóxico, estéril y libre de pirógenos; esterilizado por radiación gamma, procesado bajo normativas INCUCAI y ANMAT.

La Membrana de Fascia Lata es una membrana absorbible compuesta por colágeno y fibras de elastina. Constituye una estructura base que se sustituye por tejido propio e induce la formación de tejido nuevo.

Es un material implantable que colabora en los procedimientos de regeneración tisular y ósea guiada, actuando como barrera física, manteniendo el espacio e impidiendo el crecimiento del tejido epitelial y conectivo gingival hacia la base del defecto, permitiendo únicamente la proliferación de células pluripotenciales del ligamento periodontal, para lograr una correcta restauración del tejido óseo y de inserción.

La Membrana de Fascia Lata Humana es obtenida a partir de tejido músculo esquelético de donante cadavérico proveniente de banco de tejidos habilitado en donde los donantes o sus familiares han dado su consentimiento de donación y se han considerado sanos por la Autoridad Sanitaria Jurisdiccional y/o el Director Médico del Banco de Tejidos.

**PERIODO DE USO IMPLANTADO:** superior a 4 semanas.

**PERIODO DE VIDA ÚTIL:** 5 años a partir de la fecha de elaboración.

**CONDICIÓN DE USO:** Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias.

**INSTRUCCIONES DE USO:** La técnica debe ser llevada a cabo sólo en ambiente apropiado y con instrumental estéril. Para la aplicación de la membrana utilizar la técnica aséptica que se considere adecuada según la planificación prequirúrgica y el criterio del profesional. Pasos a seguir:

- Hidratar la membrana con solución fisiológica estéril por no menos de 15 minutos y no más de 60 minutos para evitar que siga expandiéndose una vez colocada.
- Colocar la membrana en la zona correcta según planificación pre quirúrgica apropiada (las dimensiones de la membrana a utilizar deben exceder a las del defecto en unos 2 a 3 mm para permitir el contacto completo con el hueso).
- La membrana se puede fijar con sutura reabsorbible o con pines de fijación.
- Para cerrar la herida, suturar sin tensión.
- Se recomienda control postoperatorio. El odontólogo recomendará las medidas de higiene bucal pertinentes.

### *Identificación De Peligros*

Lista de los peligros conocidos y previsible asociados con el producto sanitario en ambas condiciones, normal y de fallo:

- PELIGROS BIOLÓGICOS
  - Incompatibilidad biológica.
  - Degradación fuera de término.
  - Composición química.
  - Incompatibilidad con materiales de relleno/ de sutura.
  - Contaminación biológica.
- PELIGROS DE ENERGÍA
  - Porcentaje de humedad en el producto superior a la especificada.
  - Energía térmica: Temperaturas inapropiadas en el almacenamiento.
  - Energía de las radiaciones en el proceso de esterilización.
  - Energía mecánica en la cavidad bucal: Inestabilidad mecánica.
- PELIGROS DE INFORMACIÓN
  - Etiquetado inadecuado:
    - Instrucciones de uso incompletas.

- Especificación inadecuada de la utilización prevista.
- Especificaciones de almacenamiento confusas.
- Determinación inadecuada de la fecha de caducidad del producto.
- Instrucciones de uso inadecuados:
  - Especificación inadecuada de las verificaciones previas al uso.
  - Indicaciones de uso confusas.
  - Advertencias insuficientes sobre los posibles peligros derivados del uso de la membrana.
- Contaminación cruzada de etiquetado o envase.
- **PELIGROS OPERACIONALES**
  - Funcionalidad inapropiada.
  - Pérdida o deterioro de la función.
  - Utilización incorrecta razonablemente previsible: Utilización por personal no cualificado o sin la debida formación. Suturas con tensión. Incumplimiento de los cuidados postoperatorios. Indicaciones de uso extremadamente difíciles.
  - Técnica quirúrgica inapropiada.

### ***Estimación Del Riesgo***

Los productos sanitarios sólo causan daño si ocurre una secuencia de sucesos que origina una situación peligrosa la cual podría provocar daño. Una secuencia de sucesos incluye tanto un único suceso como combinaciones de sucesos. Una situación peligrosa ocurre cuando las personas o el ambiente se exponen a un peligro.

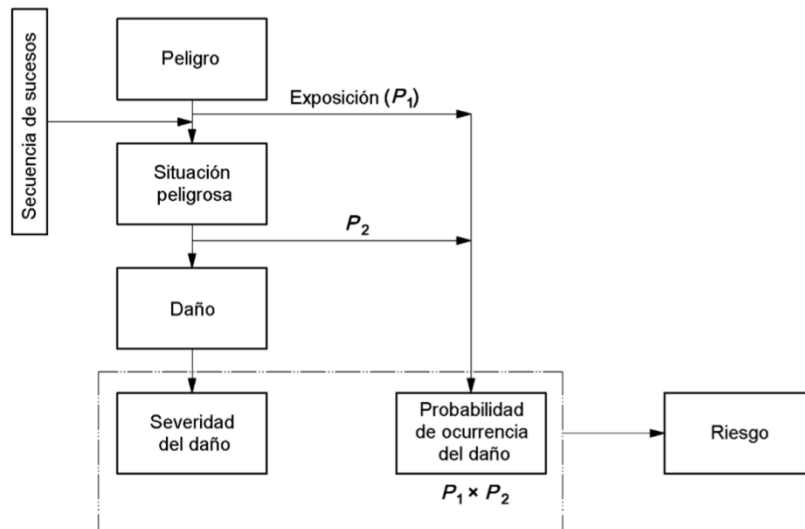


Ilustración 9: Relación entre Peligro, Situación Peligrosa, Daño y Riesgo.<sup>17</sup>

Un riesgo se puede evaluar y gestionar solamente cuando se ha identificado una situación peligrosa. De manera sistemática se documentan las secuencias de sucesos previsiblemente razonables que pueden transformar cada peligro en una situación peligrosa y los respectivos daños que pueden ocurrir.

<sup>17</sup> Imagen obtenida de UNE-EN ISO 14971, *Productos Sanitarios. Aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios*. 2007

SECUENCIA PREVISIBLE DE SUCESOS, SITUACIÓN PELIGROSA Y DAÑO

PELIGRO BIOLÓGICO	SECUENCIA PREVISIBLE DE SUCESOS	SITUACIÓN PELIGROSA	DAÑO
Incompatibilidad biológica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control insuficiente de los ensayos biológicos aplicados a la membrana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incompatibilidad biológica de la membrana con el tejido receptor una vez implantada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rechazo.</li> <li>Reacciones de sensibilización.</li> <li>Irritación.</li> <li>Inflamación.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proceso de lavado inadecuado o insuficiente.</li> <li>Presencia de residuos de solventes del proceso en el producto final.</li> </ul>		
Degradación fuera de término.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposición de la membrana en la fase de cicatrización.</li> <li>Contaminación bacteriana.</li> <li>Cambios en el pH y temperatura del tejido circundante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Degradación temprana de la membrana implantada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vascularización insuficiente en el tejido receptor.</li> <li>Sistema inmune debilitado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Degradación tardía de la membrana implantada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inflamación.</li> <li>Rechazo.</li> <li>Falla estética y funcional.</li> </ul>
Composición química.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control insuficiente del procesamiento (lavados, esterilización) de la membrana.</li> <li>Presencia de residuos de solventes del proceso en el producto final.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Composición cualitativa y/o cuantitativa de la membrana no conforme a las especificaciones. Propiedades de la membrana en el momento de ser implantada o una vez ya implantada, distintas a las esperadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacciones de sensibilización.</li> <li>Irritación.</li> <li>Inflamación.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>
Contaminación biológica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de materiales no estériles en el acto quirúrgico.</li> <li>Control insuficiente de los procesos de esterilización, de almacenamiento y transporte de la membrana.</li> <li>Recomendaciones insuficientes o confusas respecto a las verificaciones previas a la utilización de la membrana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de microorganismos (virus, bacterias y hongos) en la zona tratada del paciente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>



**Tabla 4: Secuencias Previsibles de Sucesos, Situaciones Peligrosas y Daños para Peligros Biológicos**

PELIGRO DE ENERGÍA	SECUENCIA PREVISIBLE DE SUCESOS	SITUACIÓN PELIGROSA	DAÑO
Humedad en el producto superior a la especificada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proceso de liofilización defectuoso.</li> <li>• Control insuficiente sobre el tiempo de liofilización.</li> <li>• Acondicionamiento defectuoso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilidad de la membrana implantada afectada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla del implante.</li> </ul>
Energía térmica: Temperaturas inapropiadas en el almacenamiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condiciones ambientales de almacenamiento de la membrana inapropiadas.</li> <li>• Control insuficiente sobre las condiciones de almacenamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propiedades de la membrana implantada distintas a las esperadas debido a su exposición a temperaturas inapropiadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones de sensibilización.</li> <li>• Falla del implante.</li> </ul>
Energía de las radiaciones en el proceso de esterilización.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irradiación de la membrana a mayor dosis de la indicada.</li> <li>• Control insuficiente en el proceso de esterilización.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la fuerza mecánica del colágeno.</li> <li>• Cambios en la estructura y en las propiedades de la membrana implantada.</li> <li>• Formación y liberación de radicales libres en tejido circundante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla del implante.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irradiación de la membrana menor dosis de la indicada.</li> <li>• Control insuficiente en el proceso de esterilización.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membrana implantada no estéril.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección.</li> <li>• Falla del implante.</li> </ul>
Energía mecánica en la cavidad bucal: Inestabilidad mecánica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Error en la técnica quirúrgica al implantar la membrana.</li> <li>• Mala fijación de la membrana al tejido receptor.</li> <li>• Micromovimientos de la membrana dentro de la cavidad bucal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposición de la membrana una vez implantada permitiendo la contaminación bacteriana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección.</li> <li>• Falla del implante.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuerzas excesivas sobre la membrana implantada dentro de la cavidad bucal.</li> <li>• Fatiga e insuficiente resistencia a la tracción de la membrana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colapso de la membrana implantada.</li> <li>• Rotura de la membrana implantada.</li> </ul>	

**Tabla 5: Secuencias Previsibles de Sucesos, Situaciones Peligrosas y Daños para Peligros de Energía**

PELIGRO DE INFORMACIÓN	SECUENCIA PREVISIBLE DE SUCESOS	SITUACIÓN PELIGROSA	DAÑO
Etiquetado inadecuado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Especificaciones del uso previsto inadecuadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilización incorrecta de la membrana al implantarla.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla del implante.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condiciones de almacenamiento mal establecidas.</li> <li>• Determinación inadecuada del tiempo de caducidad del producto.</li> <li>• Envejecimiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colocación de la membrana en mal estado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección.</li> <li>• Falla del implante.</li> </ul>
Instrucciones de uso inadecuadas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificaciones previas al uso de la membrana incompletas.</li> <li>• Indicaciones de uso inadecuadas, incompletas o confusas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manipulación incorrecta de la membrana al implantarla.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección.</li> <li>• Reacción inflamatoria.</li> <li>• Falla del implante.</li> </ul>
Contaminación cruzada de etiquetado o envase.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existencia de material sobrante de otro producto.</li> <li>• Falta de liberación de línea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implante de una membrana ósea/ amniótica o de aspecto físico similar a la membrana de fascia lata.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultado diferente al esperado.</li> </ul>

**Tabla 6: Secuencias Previsibles de Sucesos, Situaciones Peligrosas y Daños para Peligros de Información**

PELIGRO OPERACIONAL	SECUENCIA PREVISIBLE DE SUCESOS	SITUACIÓN PELIGROSA	DAÑO
Funcionalidad inapropiada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instrucciones de uso o de almacenamiento inadecuadas.</li> <li>• Composición estructural alterada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Función de barrera no satisfactoria, permitiendo la migración de células no deseadas a la zona de tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación.</li> <li>• Resultado de funcionalidad alterado.</li> <li>• Infección.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selección incorrecta de las dimensiones de la membrana.</li> </ul>		
Pérdida/ deterioro de la función.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Técnica quirúrgica inapropiada.</li> <li>• Biodegradación estimada acelerada.</li> <li>• Contaminación biológica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Función de barrera disminuida, permitiendo la migración de células no deseadas a la zona de tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección.</li> <li>• Inflamación.</li> <li>• Falla del implante.</li> </ul>
Utilización incorrecta razonablemente previsible.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicaciones de uso inadecuadas, incompletas o confusas.</li> <li>• Utilización por personal no cualificado o sin la debida formación.</li> <li>• Información insuficiente.</li> <li>• Falta de planificación prequirúrgica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selección y manipulación incorrecta de la membrana al implantarla.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación.</li> <li>• Infección.</li> <li>• Falla del implante.</li> </ul>
Técnica quirúrgica inapropiada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de planificación prequirúrgica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilización incorrecta de la membrana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla del implante.</li> </ul>

**Tabla 7: Secuencias Previsibles de Sucesos, Situaciones Peligrosas y Daños para Peligros Operacionales**

## ESTIMACIÓN DE LA SEVERIDAD Y LA PROBABILIDAD DE OCURRENCIA DEL DAÑO

Una vez identificadas las secuencias de sucesos previsiblemente razonables, las situaciones peligrosas y los respectivos daños que pueden ocurrir a partir de cada peligro, es posible estimar cada riesgo a partir de su severidad y probabilidad de ocurrencia.

En la presente etapa se examina la probabilidad de que se produzca la situación peligrosa, la probabilidad de que dicha situación provoque un daño y la naturaleza del daño que podría resultar.

Al estar en la etapa de diseño del producto, no existen datos suficientes disponibles para realizar una categorización cuantitativa por lo que se prefiere evaluar cualitativamente cada riesgo según la categorización del nivel de probabilidad y de severidad presentada a continuación:

NIVELES DE PROBABILIDAD CUALITATIVOS		
P1	Improbable	Es muy difícil que suceda.
P2	Remoto	Es poco probable que suceda.
P3	Ocasional	Sucede en alguna ocasión pero no es habitual.
P4	Probable	Es posible que suceda.
P5	Frecuente	Sucede a menudo.

**Tabla 8: Niveles de Probabilidad Cualitativos**

NIVELES DE SEVERIDAD CUALITATIVOS		
S1	Insignificante	Origina una inconveniencia o molestia transitoria.
S2	Pequeño	Origina una lesión temporal o un deterioro que no requiere intervención médica profesional.
S3	Serio	Origina una lesión o un deterioro que requiere intervención médica profesional.
S4	Crítico	Origina un deterioro permanente o una lesión que pone en peligro la vida.
S5	Catastrófico	Origina la muerte del paciente.

**Tabla 9: Niveles de Severidad Cualitativos**

PELIGRO			DAÑO	ESTIMACIÓN DEL RIESGO	
				SEVERIDAD	PROBABILIDAD
BIOLÓGICO	B1	Incompatibilidad biológica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rechazo.</li> <li>Reacciones de sensibilización.</li> <li>Irritación.</li> <li>Inflamación.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P3
	B2	Degradación fuera de término.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P3
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Inflamación.</li> <li>Rechazo.</li> <li>Falla estética y funcional.</li> </ul>	S3	P3
	B3	Composición química.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P3
	B4	Contaminación biológica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P4
DE ENERGÍA	E1	Humedad en el producto superior a la especificada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P3
	E2	Energía térmica: Temperaturas inapropiadas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacciones de sensibilización.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P2
	E3	Energía de las radiaciones en el proceso de esterilización.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P2
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P1
E4	Energía mecánica en la cavidad bucal: Inestabilidad mecánica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P3	

DE INFORMACIÓN	I1	Etiquetado inadecuado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P2
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P3
	I2	Instrucciones de uso inadecuadas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección.</li> <li>Reacción.</li> <li>inflamatoria.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P2
	I3	Contaminación cruzada (etiqueta o envase).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resultado diferente al esperado.</li> </ul>	S1	P2
OPERACIONAL	O1	Funcionalidad inapropiada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inflamación.</li> <li>Resultado de funcionalidad alterado.</li> <li>Infección.</li> </ul>	S3	P3
	O2	Pérdida/ deterioro de la función.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falla del implante.</li> <li>Infección.</li> <li>Inflamación.</li> </ul>	S3	P3
	O3	Utilización incorrecta razonablemente previsible.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección.</li> <li>Inflamación.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P3
	O4	Técnica quirúrgica inapropiada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inflamación.</li> <li>Infección.</li> <li>Falla del implante.</li> </ul>	S3	P3

Tabla 10: Estimación de Riesgos para cada Peligro

## EVALUACIÓN DEL RIESGO

En la etapa de evaluación del riesgo, se decide si el riesgo estimado para cada peligro identificado requiere, o no, de medidas de control para la reducción de su probabilidad de ocurrencia. Los criterios de aceptabilidad no se encuentran especificados en la norma internacional ISO 14971 y los debe definir el fabricante.

A continuación, se muestra la categorización aplicada para cada nivel de riesgo según su aceptabilidad.

NIVEL DE ACEPTABILIDAD DE RIESGO	
R1	Riesgo marginal, el riesgo se considera aceptable. Analizar y considerar una mayor reducción de riesgos.
R2	Riesgo apreciable, estudiar si es posible introducir medidas de control para reducir el nivel de riesgo. Debe reducirse a un nivel lo más bajo posible.
R3	Riesgo importante, el riesgo es inaceptable y requiere medidas de control obligatorias para reducirlo a un nivel lo más bajo posible.
R4	Riesgo intolerable, el riesgo es inaceptable y requiere medidas de control urgentes para reducir lo más bajo posible el riesgo.

Tabla 11: Nivel de Aceptabilidad de Riesgo

A partir de dicha clasificación, se armó la siguiente matriz de riesgo, nombrando a cada riesgo según su nivel de severidad y probabilidad de ocurrencia.

		SEVERIDAD				
		S1 = insignificante	S2 = pequeño	S3 = serio	S4 = crítico	S5 = catastrófico
PROBABILIDAD DE OCURRENCIA	P1 = improbable	R1	R1	R1	R2	R3
	P2 = remoto	R1	R1	R2	R3	R3
	P3 = ocasional	R1	R2	R3	R3	R4
	P4 = probable	R2	R3	R3	R4	R4
	P5 = frecuente	R3	R4	R4	R4	R4

Tabla 12: Matriz de Riesgo

La evaluación de riesgo, consistió en posicionar cada uno de los peligros identificados en la matriz de riesgo. Con facilidad, se puede observar que solo dos de los peligros se asocian a riesgos marginales aceptables.

		SEVERIDAD				
		S1 = insignificante	S2 = pequeño	S3 = serio	S4 = crítico	S5 = catastrófico
PROBABILIDAD DE OCURRENCIA	P1 = improbable			E3		
	P2 = remoto	I3		E2 E3 I1 I2		
	P3 = ocasional			B1 B2 B3 E1 E4 I1 O1 O2 O3 O4		
	P4 = probable			B4		
	P5 = frecuente					

Tabla 13: Matriz de Evaluación de Riesgo



## CONTROL DEL RIESGO

Al desarrollar el Proyecto Integrador durante la etapa de diseño del producto médico, es altamente recomendable no sólo abordar los riesgos considerados inaceptables, sino también todos aquellos en los que sea posible tomar medidas para la reducción de los mismos.

Las medidas de control del riesgo pueden reducir la severidad del daño o la probabilidad de ocurrencia del mismo, o ambos. En nuestro caso, no es factible disminuir la severidad de los daños ya que es propia del diseño inherente de la membrana.

Para reducir la probabilidad de ocurrencia de los daños se utilizan una o más de las opciones de control del riesgo en el orden de prioridad enumerado según la norma internacional ISO 14971:

- a. la seguridad inherente por diseño; (*eliminar o reducir los riesgos tanto como sea posible (de forma inherente el diseño y la construcción seguros)*);
- b. las medidas de protección en el propio producto sanitario o en el proceso de fabricación;
- c. la información para la seguridad. (informar a los usuarios de los riesgos residuales debido a cualquier defecto de las medidas de protección adoptadas)

Muchas normas contemplan la seguridad inherente, las medidas de protección, y la información para la seguridad de los productos sanitarios.

## MEDIDAS DE CONTROL DE RIESGO

A partir del concepto de “detectabilidad” del Análisis de Modo de Falla y Efectos (AMFE), probabilidad de detectar el peligro antes de afectar al paciente, decidimos analizar la posibilidad de aumentar la detectabilidad de los peligros identificados para reducir la probabilidad de ocurrencia de los mismos.

Dentro de las medidas de control de riesgo dentro del proceso de fabricación se sugiere una evaluación rigurosa del cumplimiento de los siguientes puntos de control según la etapa productiva del procesamiento de la membrana:

- lavado: control de muestra de agua purificada por osmosis inversa utilizada en el procesamiento y de muestra de agua del último enjuague de la membrana, mediante ensayos microbiológicos, de endotoxinas y conductividad.
- liofilización: control del porcentaje de humedad menor al 5%.

- acondicionamiento: liberación de línea previo proceso de acondicionamiento y control del envasado y rotulado.
- esterilización: ensayos pre y post para controlar el cumplimiento de especificaciones de esterilidad a una muestra representativa.
- controles ambientales en todas las etapas productivas.

El proceso de esterilización se encuentra tercerizado, por lo tanto se recomienda controlar que la empresa a cargo cuente con la validación del proceso de esterilización según las normas ISO 11137 e ISO 14937 y que el nivel de radiación sea el mínimo tal que logre su función esterilizante sin alterar las características deseadas de la membrana. Luego, resulta imprescindible que previo al uso del producto se verifique la integridad del envase y que el mismo presente el color marrón transparente representativo de esterilidad.

Considerando los peligros biológicos asociados al producto, se propone evaluar la biocompatibilidad de la membrana de fascia lata según los ensayos de la norma ISO 10993 en conjunto con los de la norma ISO 7405 que son específicos para productos médicos de uso odontológico [61][62]. Para determinar los ensayos aplicables a la membrana, se partió de la clasificación de los productos médicos propuesta en la norma ISO 10993, donde se concluye que la membrana es según:

- la naturaleza de contacto con el cuerpo humano, un producto médico implantable previsto para estar en contacto con el torrente sanguíneo, la encía y las piezas dentarias,
- la duración del contacto, un producto médico de contacto permanente ya que es previsto un contacto mayor a los 30 días.

A partir de dicha clasificación, se identificó en las siguientes tablas los ensayos de evaluación inicial y suplementaria que se sugiere realizar según las normas ISO 10993 e ISO 7405.

Medical device categorization by			Biological effect							
Category	Contact	Contact duration (see 4.3)  A — Limited (< 24 h)  B — prolonged (24 h to 30 days)  C — permanent (> 30 days)	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or intracutaneous reactivity	Systemic toxicity (acute)	Subacute and subchronic toxicity	Genotoxicity	Implantation	Haemocompatibility
Implant device	Tissue/bone	A	x	x	x					
		B	x	x	x	x	x	x	x	
		C	x	x	x	x	x	x	x	x
	Blood	A	x	x	x	x	x		x	x
		B	x	x	x	x	x	x	x	x
		C	x	x	x	x	x	x	x	x

Tabla 14: Ensayos de Evaluación Inicial de Biocompatibilidad<sup>18</sup>

Medical device categorization by			Biological effect			
Category	Contact	Contact duration (see 4.3)  A — Limited (< 24 h)  B — prolonged (24 h to 30 days)  C — permanent (> 30 days)	Chronic toxicity	Carcinogenicity	Reproductive/developmental	Biodegradation
Implant device	Tissue/bone	A				
		B				
		C	x	x		
	Blood	A				
		B				
		C	x	x		X

Tabla 15: Ensayos de Evaluación Suplementaria de Biocompatibilidad<sup>19</sup>

<sup>18</sup> Tabla obtenida a partir de la norma internacional ISO 10993. *Biological evaluation of medical devices. Part 1: Evaluation and testing*. 2003

<sup>19</sup> Tabla obtenida a partir de la norma internacional ISO 10993. *Biological evaluation of medical devices. Part 1: Evaluation and testing*. 2003

Nature of body contact	Contact duration A – Limited (≤ 24h) B – Prolonged (24 h - 30 d) C – Permanent (> 30 d)	Group I			Group II						Group III		
		Cytotoxicity tests	Cytotoxicity tests	Cytotoxicity tests	Delayed-type hypersensitivity	Irritation or intra-cutaneous reactivity	Acute systemic toxicity	Subchronic (subacute) systemic toxicity	Genotoxicity	Implantation	Pulp and dentin usage test	Pulp capping test	Endodontic usage test
		ISO 7405, 6.2 and 6.3	ISO 10993-5	ISO 7405, Annex B	ISO 10993-10	ISO 10993-10	ISO 10993-11	ISO 10993-11	ISO 10993-3	ISO 10993-6	ISO 7405, 6.4	ISO 7405, 6.5	ISO 7405, 6.6
Surface device	A	X	X		X	X							
	B	X	X		X	X	O	O					
	C	X	X		X	X	O	X	X				
External communicating device	A	X	X	X	X	X	O			X			
	B	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
	C	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Tissue/ bone Implant device	A	X	X		X	X	O				X	X	
	B	X	X		X	X	X	X	X		X	X	
	C	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	

Tabla 16: Ensayos de Evaluación de Biocompatibilidad de Productos Médicos Utilizados en Odontología.<sup>20</sup>

Al tratarse de una membrana biodegradable, siendo la velocidad de degradación un factor determinante en su rendimiento, resulta imprescindible realizar ensayos de biodegradación al producto. Por lo tanto, en los ensayos biológicos se deberá evaluar:

- Citotoxicidad según ISO 10993-5 e ISO 7405, se recomiendan como métodos in vitro los ensayos de difusión en agar y de difusión en filtro,
- Sensibilización según ISO 10993-10
- Reactividad intracutánea según ISO 10993-10
- Toxicidad subaguda y subcrónica según ISO 10993-11
- Genotoxicidad según ISO 10993-3
- Implantación según ISO 10993-6
- Hemocompatibilidad según ISO 10993-4
- Toxicidad crónica según ISO 10993-11
- Biodegradación según ISO 10993-9
- Recubrimiento pulpar según ISO 7405, 6.5
- Utilización de materiales endodónticos según ISO 7405, 6.6

Como medidas de control de riesgo suplementarias al producto médico, se sugiere:

- Educación de higiene oral personal.

<sup>20</sup> Tabla obtenida a partir de la norma internacional ISO 7405. *Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry*. 2008

- Animar el abandono del hábito tabáquico.
- Tratar la periodontitis del paciente antes de la colocación de implantes.
- Evaluar minuciosamente al paciente considerando su estado de salud general y de la cavidad bucal en particular y documentar dicha evaluación.
- Planificar previamente la cirugía para seleccionar la correcta técnica quirúrgica, incluyendo las dimensiones de la membrana, la necesidad de material de relleno y/o de fijación, de acuerdo al defecto periodontal a tratar.
- Prever visitas periódicas de control e higiene postoperatorias.

Se aconseja revisar y tener en cuenta la siguiente normativa:

- Norma ISO 13485: sistema de gestión de la calidad aplicable para dispositivos médicos.
- Norma ISO 17664: Procesado de productos sanitarios.
- Norma UNE-CEN/CLC/TR 14060: Trazabilidad de productos sanitarios mediante la identificación única de los dispositivos.
- Norma ISO 14155: Investigación clínica de dispositivos médicos para humanos: buena práctica clínica.

Con respecto a los peligros de información, se recomienda la elaboración del etiquetado y de las instrucciones de uso según los anexos III.A, III.B del Reglamento Técnico aprobados por la Disposición de ANMAT 2318/02 estableciendo todas las medidas necesarias para evitar riesgos relacionados con la inadecuada utilización del producto en las cirugías y los derivados de una técnica quirúrgica inadecuada. Además, se sugiere tener en cuenta la siguiente normativa:

- Norma ISO 15223: Productos sanitarios. Símbolos a utilizar en las etiquetas, el etiquetado y la información a suministrar.
- Norma IRAM 370195: Rotulado y acondicionamiento.

PELIGRO		SECUENCIA DE SUCESOS	MEDIDA DE CONTROL DE RIESGO	PROBABILIDAD DE OCURRENCIA POST CONTROL	
BIOLÓGICO	B1	Incompatibilidad biológica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control insuficiente de los ensayos biológicos aplicados a la membrana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación de ensayos biológicos según ISO 10993 e ISO 7405.</li> <li>Realizar control de muestra de agua de enjuague del último lavado de la membrana.</li> </ul>	P1
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Proceso de lavado inadecuado o insuficiente.</li> <li>Presencia de residuos de solventes del proceso en el producto final.</li> </ul>		
	B2	Degradación fuera de término.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposición de la membrana en la fase de cicatrización.</li> <li>Contaminación bacteriana.</li> <li>Cambios en el pH y temperatura del tejido circundante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso exclusivo de la membrana para profesionales capacitados.</li> <li>Información al paciente sobre cuidados postoperatorios y la importancia de controles periódicos programados y ante cualquier complicación.</li> <li>Tratamiento con antibióticos (directo sobre la membrana o al paciente).</li> <li>Ensayo de estabilidad según la Farmacopea Argentina.</li> </ul>	P1
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Vascularización insuficiente en el tejido receptor.</li> <li>Sistema inmune debilitado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación minuciosa del estado general de salud del paciente y de la cavidad bucal.</li> </ul>	P1
B3	Composición química.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control insuficiente del procesamiento (lavados, esterilización) de la membrana.</li> <li>Presencia de residuos de solventes del proceso en el producto final.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación del procesado según ISO 17664 e ISO 14937 e ISO 11137 para la esterilización.</li> <li>Realizar control de muestra de agua de enjuague del último lavado</li> </ul>	P1	

				de la membrana.	
	B4	Contaminación biológica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de materiales no estériles en el acto quirúrgico.</li> <li>• Control insuficiente de los proceso de esterilización, almacenamiento y transporte de la membrana.</li> <li>• Acondicionamiento inadecuado.</li> <li>• Recomendaciones insuficientes o confusas respecto de las comprobaciones previas a la utilización de la membrana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validación del proceso de esterilización según ISO 14937 e ISO 11137.</li> <li>• Validación del proceso de acondicionamiento según ISO 11607 e IRAM 37019-5.</li> <li>• Validación de los materiales de envasado según ISO 868.</li> <li>• Validación de la información prevista por el fabricante según Disp. ANMAT 2318/02.</li> <li>• Test de esterilidad post y pre irradiación.</li> <li>• Incluir en las instrucciones de uso que la técnica quirúrgica sea aséptica.</li> </ul>	P1
DE ENERGÍA	E1	Humedad en el producto superior a la especificada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proceso de liofilización defectuoso</li> <li>• Control insuficiente sobre el tiempo de liofilización</li> <li>• Acondicionamiento defectuoso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validación del proceso de acondicionamiento según ISO 11607 e IRAM 37019-5.</li> <li>• Validación de la información prevista por el fabricante según Disp. ANMAT 2318/02.</li> </ul>	P1
	E2	Energía térmica: Temperaturas inapropiadas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condiciones ambientales de almacenamiento de la membrana inapropiadas.</li> <li>• Control insuficiente sobre las condiciones de almacenamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento de las condiciones de almacenamiento.</li> </ul>	P1
	E3	Energía de las radiaciones en	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irradiación de la membrana a mayor dosis de la indicada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validación del proceso de esterilización según ISO 11137 e</li> </ul>	P1

		el proceso de esterilización.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control insuficiente en el proceso de esterilización.</li> </ul>	<p>ISO 14937.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eliminadores de radicales libres por medio de manitol, ascorbato, riboflavina o tiourea.</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Irradiación de la membrana menor dosis de la indicada.</li> <li>Control insuficiente en el proceso de esterilización.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación del proceso de esterilización según ISO 11137 e ISO 14937.</li> </ul>	P1
	E4	Energía mecánica en la cavidad bucal: Inestabilidad mecánica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Error en la técnica quirúrgica al implantar la membrana.</li> <li>Mala fijación de la membrana al tejido receptor.</li> <li>Micromovimientos de la membrana dentro de la cavidad bucal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación de la información prevista por el fabricante según Disp. ANMAT 2318/02.</li> <li>Uso exclusivo de la membrana para personal calificado.</li> <li>Considerar técnica quirúrgica con materiales de fijación compatibles.</li> </ul>	P1
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Fuerzas excesivas sobre la membrana implantada dentro de la cavidad bucal.</li> <li>Fatiga en insuficiente resistencia a la tracción de la membrana.</li> </ul>		
DE INFORMACIÓN	I1	Etiquetado inadecuado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Especificaciones del uso previsto inadecuadas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación de la información prevista por el fabricante según Disp. ANMAT 2318/02.</li> <li>Validación del proceso de acondicionamiento según Disp. ANMAT 2318/02.</li> </ul>	P1
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Condiciones de almacenamiento mal establecidas.</li> <li>Determinación inadecuada del tiempo de caducidad del producto.</li> <li>Envejecimiento.</li> </ul>		
	I2	Instrucciones de uso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificaciones previas al uso de la membrana incompletas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación de la información prevista por el fabricante según</li> </ul>	P1



		inadecuadas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicaciones de uso inadecuadas, incompletas o confusas.</li> </ul>	Disp. ANMAT 2318/02.	
	I3	Contaminación cruzada de etiquetado o envase.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existencia de material sobrante de otro producto.</li> <li>• Falta de liberación de línea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liberación de línea.</li> <li>• Control de procesos con contaminación cruzada.</li> </ul>	P1
OPERACIONAL	O1	Funcionalidad inapropiada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instrucciones de uso o de almacenamiento inadecuadas.</li> <li>• Composición estructural alterada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validación de las condiciones de almacenamiento.</li> <li>• Validación del proceso de esterilización según ISO 11137 e ISO 14937.</li> </ul>	P1
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selección incorrecta de las dimensiones de la membrana.</li> </ul>		
	O2	Pérdida/deterioro de la función.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Técnica quirúrgica inapropiada.</li> <li>• Biodegradación estimada acelerada.</li> <li>• Contaminación biológica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validación de la información prevista por el fabricante según Disp. ANMAT 2318/02.</li> <li>• Planificación prequirúrgica adecuada.</li> <li>• Instrucciones de uso adecuadas en el prospecto.</li> </ul>	P2
O3	Utilización incorrecta razonablemente previsible.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicaciones de uso inadecuadas, incompletas o confusas.</li> <li>• Utilización por personal no cualificado o sin la debida formación.</li> <li>• Información. Insuficiente.</li> <li>• Falta de planificación prequirúrgica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso exclusivo de la membrana para personal calificado.</li> <li>• Información al paciente sobre cuidados postoperatorios y la importancia de controles periódicos programados y ante cualquier complicación.</li> <li>• Tratamiento con antibióticos (directo sobre la membrana o al paciente).</li> </ul>	P1	

	O4	Técnica quirúrgica inapropiada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausencia de planificación prequirúrgica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación de la información prevista por el fabricante según Disp. ANMAT 2318/02.</li> <li>Uso exclusivo de la membrana para personal calificado.</li> <li>Aconsejar una planificación prequirúrgica adecuada.</li> <li>Instrucciones de uso adecuadas en el prospecto.</li> </ul>	P1
--	----	---------------------------------	--	--	----

Tabla 17: Medidas de Control de Riesgo Aplicadas según cada Peligro

### EVALUACIÓN DEL RIESGO RESIDUAL

El riesgo residual es aquel que permanece después de que se han tomado las medidas de control del riesgo. Se lo evalúa utilizando los criterios de aceptabilidad del fabricante.

En nuestro caso, el deterioro de la función presenta un riesgo residual que no se considera aceptable, por lo que se sugiere aplicar medidas de control adicionales y evaluar si los beneficios médicos compensan dicho riesgo. Para los riesgos residuales que sean considerados aceptables, el fabricante debe decidir cuáles de ellos revelar y qué información es necesario incluir en los documentos que acompañan al producto para explicitar tales riesgos residuales.

El resultado de la evaluación del riesgo residual se muestra a continuación:

		SEVERIDAD				
		S1 = insignificante	S2 = pequeño	S3 = serio	S4 = crítico	S5 = catastrófico
PROBABILIDAD DE OCURRENCIA	P1 = improbable	I3		B1 B2 B3 B4 E1 E2 E3 E4 I1 I2 O1 O3 O4		
	P2 = remoto			O2		
	P3 = ocasional					
	P4 = probable					
	P5 = frecuente					

Tabla 18: Matriz de Evaluación de Riesgo Residual

## **ANÁLISIS RIESGO/ BENEFICIO**

Si bien se deben aplicar medidas de control adicionales para el riesgo operacional respecto al deterioro de la función de la membrana, que suponen mejorar su nivel de aceptabilidad, la relación riesgo/beneficio según los resultados y conclusiones de ensayos clínicos nos permiten considerar que los riesgos residuales de la membrana son compensados por sus beneficios médicos. De todas maneras; se especifica, en las instrucciones de uso del producto, información sobre las posibles reacciones adversas.

- **Estimación del beneficio:** El beneficio que resulta de un producto sanitario está relacionado con la posibilidad y alcance de una mejora de salud que se espera de su utilización. Rescatamos de la Membrana de Fascia Lata, su capacidad regenerativa comparable a la de las membranas no reabsorbibles teniendo la ventaja de no requerir una segunda intervención quirúrgica para su remoción, evitando exponer al paciente a los peligros que supone una cirugía. Por otro lado, al tratarse de un injerto acelular de origen humano, las posibilidades de rechazo son mínimas. Al estar compuesta principalmente por colágeno es bien receptada e integrada al tejido receptor cumpliendo con la función de barrera física indispensable para el proceso de regeneración tisular guiada.
- **Comparación del riesgo/beneficio:** Para el análisis del riesgo/beneficio de la Membrana de Fascia Lata, al no tratarse de un producto con relación riesgo alto/ beneficio alto, no es necesario llevar a cabo un análisis exacto de la relación que existe entre ambos parámetros. Para estos casos, según la norma ISO 14971, es posible contemplar la aceptabilidad social en un estudio clínico, es decir, por los pacientes, los usuarios y el profesional odontólogo. Por lo tanto, para el análisis del riesgo/beneficio de la Membrana de Fascia Lata, tuvimos en cuenta la bibliografía sobre los riesgos identificados, sus medidas de control, y los datos encontrados sobre los ensayos clínicos que se han llevado a cabo.
- **Decisiones riesgo/beneficio:** Como conclusión del análisis riesgo/beneficio, se determina que a pesar de suponer riesgos de infección y/o inflamación (complicaciones típicas de una cirugía odontológica) y falla del implante una vez colocada la membrana, en comparación con los resultados que ofrece en la mayoría de los casos, y dado a la baja probabilidad de ocurrencia de estos riesgos, se considera que el beneficio es alto a costa de un riesgo residual global aceptable.

## **EVALUACIÓN DE ACEPTABILIDAD DEL RIESGO RESIDUAL**

La evaluación del riesgo residual global es recomendable que la efectúen personas profesionales con conocimiento y experiencia, por lo que sugerimos al Laboratorio de Hemoderivados revisar nuestra propuesta.

Luego de un estudio de la profusión de las advertencias y las instrucciones de uso expresadas sobre la Membrana de Fascia Lata, se decide proporcionar la información correspondiente al usuario sobre los riesgos residuales y los beneficios resultantes, de forma que el mismo pueda tomar decisiones informadas.

## **INFORME DE GESTIÓN DE RIESGOS**

Ver Capítulo 2.5.