

La gestión del riesgo en la industria de los biomateriales. Tisuacryl, un caso de estudio

Rosa Mayelín Guerra Bretaña y Mayra de la Caridad Pérez Alvarez.*

Centro de Biomateriales, Universidad de la Habana, Avenida Universidad entre Calles Ronda y G, Ciudad de La Habana. Código Postal 10400, Cuba. mayelin@biomat.uh.cu *Clínica Estomatológica, Bauta, Provincia La Habana, Cuba.

Recibido: 14 de mayo de 2003. Aceptado: 9 de febrero de 2004.

Palabras clave: biomateriales, gestión del riesgo, análisis del riesgo, adhesivo tisular, cianoacrilato.
Key words: biomaterials, risk management, risk analysis, tissue adhesive, cyanoacrylate.

RESUMEN. La gestión del riesgo es, actualmente, una exigencia reguladora para el Registro Médico de los biomateriales en muchos países. Igualmente, es ampliamente reconocida la utilidad de esta herramienta durante la etapa de diseño-desarrollo de nuevos dispositivos médicos, como una forma de garantizar la seguridad del paciente. También, las actividades de control del riesgo y toda la información de post-producción completan el expediente de gestión del riesgo del producto. El objetivo de este trabajo fue desarrollar una metodología para el análisis del riesgo que representa la utilización del adhesivo tisular Tisuacryl y su reducción a niveles aceptables. Se desarrolló una metodología para cuantificar los riesgos sobre la base de la probabilidad estimada de aparición del peligro potencial, la severidad del daño que puede provocarse y la posibilidad de detectar el riesgo. Una vez tomada las medidas correctivas se evaluó el riesgo residual y la relación riesgo/beneficio que se logra con la utilización del producto. Como conclusión del análisis realizado, teniendo en cuenta los reportes internacionales existentes respecto al uso del cianoacrilato de n-butilo como adhesivo tisular, los resultados de los estudios preclínicos y clínicos realizados al producto TISUACRYL y el seguimiento post-venta, así como las medidas correctivas y preventivas tomadas, se considera que los riesgos relacionados con el TISUACRYL han sido reducidos a niveles aceptables y sus efectos son mucho menores que los beneficios médicos que reporta el uso del producto.

ABSTRACT. Risk management is nowadays a regulatory conformance issue for medical registration of biomaterials in many countries. Also it is widely recognized as a useful tool in the design and development of new medical devices, as a way to guarantee patient safety. Risk control and postproduction information is as well relevant to complete the risk management file of a product. The aim of this work was to develop a methodology for risk analysis associated with the use of the tissue adhesive Tisuacryl and to reduce this risk to acceptable levels. A methodology for risk quantification was developed based on the estimated probability of occurrence of each potential hazard, the severity of the possible harm and the probability of risk detection. Once the corrective actions have been taken, the residual risk and the cost/benefit ratio associated with the use of the product, were evaluated. As a conclusion of the analysis, taking into account the literature reports about the use of n-butyl cyanoacrylate as tissue adhesive, the results of preclinical and clinical assays done with Tisuacryl and the postmarket follow-up, as well as the preventive and corrective actions taken, it was considered that the risks associated with Tisuacryl have been reduced to acceptable levels and the medical benefits outweigh the residual risk.

INTRODUCCION

Los adhesivos tisulares formulados a partir de los ésteres cianoacrilícos tienen una amplia utilización en la Estomatología, la Cirugía y la Traumatología modernas.¹⁻³ El Tisuacryl es uno de estos adhesivos tisulares, el cual está compuesto por 2-cianoacrilato de n-butilo, inhibidores de la polimerización y un colorante. Este biomaterial polimeriza en presencia de los fluidos biológicos, adhiriéndose fuertemente a los tejidos y logrando la unión estable de las heridas recientes en zonas de baja tensión de la piel y las mucosas. En su uso tópico, está previsto que el producto entre en contacto superficial (y invasivo respecto a los orificios corporales) con piel, mucosa y otras superficies alteradas, por un tiempo prolongado. En aplicaciones cutáneas, en las mucosas y los tejidos oculares superficiales la eliminación del producto ocurre en alrededor de los siete días, permitiendo la reparación efectiva del tejido, sin que haya necesidad de retirar el producto.^{4,5}

Entre las regulaciones vigentes en los países con mayores exigencias para autorizar la comercialización de los equipos y materiales de uso médico, está la referida a la gestión del riesgo durante la etapa de diseño-desarrollo de nuevos productos, como una forma de garantizar la seguridad del paciente. El proceso de **gestión del riesgo** involucra cuatro etapas generales (Fig. 1). La primera de ellas, el **análisis del riesgo**, consiste en investigar toda la información disponible sobre el producto y

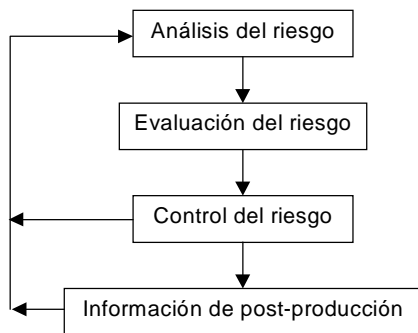


Fig. 1. Proceso de gestión del riesgo.

su uso previsto, con vistas a identificar los peligros y prever los posibles riesgos que puedan surgir durante su fabricación, transporte, almacenamiento, utilización y disposición. Esta actividad forma parte de la evaluación de la seguridad de los productos que se realiza durante el proceso de diseño-desarrollo, si bien, las actividades de control del riesgo y toda la información de post-producción retroalimentan el análisis.

La segunda, **evaluación del riesgo**, consiste en juzgar, sobre la base del análisis previamente realizado, si es posible alcanzar un riesgo aceptable en determinado contexto socioeconómico. Por **control del riesgo** (la tercera), se entiende aquel proceso a través del cual se toman las decisiones y se implementan las medidas para reducir los riesgos a, o mantenerlos dentro de los niveles especificados. La cuarta etapa del proceso se refiere a la utilización de toda la **información de post-producción** para la retroalimentación del proceso de Análisis de Riesgos.

El concepto de **riesgo** tiene dos componentes:

- a) la probabilidad de la ocurrencia del peligro que provoque un daño;
- b) las consecuencias del daño, es decir, cuán severo este puede ser.

Por **daño** se entiende cualquier lesión física y deterioro de la salud, de la propiedad o del medio ambiente. Mientras que un **peligro** es un foco potencial de daño, el puede ocurrir tanto en ausencia de fallos como en presencia de fallos únicos o múltiples.

Si bien las normas para la gestión y el análisis del riesgo existentes⁶⁻⁷ dan una guía para la conducción de este proceso y recomiendan las herramientas a utilizar, ellas no pueden particularizar en las características de cada producto, por lo que los fabricantes deben diseñar sus propias metodologías en dependencia del tipo de producto que se trate y la información disponible. Es por ello

que, el objetivo de este trabajo fue desarrollar una metodología para la gestión del riesgo del adhesivo tisular Tisuacryl y la demostración de la seguridad del uso del producto en las aplicaciones previstas.

MATERIALES Y METODOS

La metodología para la gestión del riesgo comienza con un estudio detallado de las características cuantitativas y cualitativas del producto, entre las que se analizan los aspectos siguientes:

- a) Tipo de contacto que se establece entre el material y el cuerpo humano durante la aplicación.
 - b) Materiales o sustancias que se utilizan en el proceso de fabricación del producto, su composición y presentación final.
 - c) Si el producto está diseñado para suministrar energía u otras sustancias (intencional o no deseadas).
 - d) Esterilidad del producto.
 - e) Si el producto está diseñado para modificar el entorno del paciente o para realizar funciones de medición e interpretación.
 - f) Si existe interacción con otros productos o fármacos durante la utilización.
 - g) Si el producto puede experimentar alteraciones bajo influencias ambientales o fuerzas mecánicas.
 - h) Condiciones de almacenamiento, mantenimiento, calibración y programas informáticos.
 - i) Caducidad y reutilización.
 - j) Efectos a largo plazo.
 - k) Entrenamiento necesario para la utilización del producto.
- Una vez detalladas estas características, se hace un análisis de los peligros conocidos o potenciales asociados al uso del producto en

condiciones normales y de fallo y los posibles factores que puedan causar estos peligros (Tabla 1). Posteriormente, se realiza una estimación de los riesgos asociados a cada peligro sobre la base de los resultados de los ensayos biológicos y clínicos realizados, los datos referidos en la literatura referente a la evaluación biológica y la utilización clínica de otros adhesivos tisulares de cianoacrilato, los datos obtenidos durante el seguimiento y medición del proceso productivo y las opiniones de los clientes y expertos. Todo esto basado en la utilización de las normas pertinentes en cada caso.⁸⁻¹⁴

La estimación de los riesgos asociados a los peligros identificados se realiza tanto en condiciones normales como en condiciones de fallo. Como condición de fallo se considera aquella inherente al producto y su proceso de obtención, no a una inadecuada manipulación por parte de los distribuidores y usuarios. La frecuencia de aparición de los peligros asociados a cada una de las causas de fallo posibles se agruparon en tres categorías, a las cuales se les asignó una escala numérica (Tabla 2).

Los riesgos **R** se evaluaron aplicando la fórmula siguiente:

$$R = P/3$$

donde:

P es el producto de las calificaciones otorgadas a la frecuencia de aparición del peligro, la severidad del daño posible y la probabilidad de detección del riesgo.

Los riesgos fueron clasificados en tres categorías: aceptable, cuando $R \leq 1,5$, razonable, cuando $1,5 < R \leq 3$ e intolerable, cuando $R \geq 3$.

Como parte del proceso de gestión del riesgo se tomaron las medi-

Tabla 1. Clasificación de los peligros asociados al uso de los dispositivos médicos.

| Clasificación | Origen |
|--|---|
| Peligros biológicos. | Contaminación biológica, incompatibilidad biológica-toxicidad, incorrecta formulación, degradación. |
| Peligros ambientales. | Temperatura y radiaciones, daños mecánicos accidentales, emisión de sustancia. |
| Peligros relacionados con la utilización del producto. | Etiquetado e instrucciones de uso inadecuados, utilización por personal sin la debida formación, utilización incorrecta razonablemente previsible, diagnóstico incorrecto e incompatibilidad con otros insumos. |
| Peligros relacionados con un fallo funcional o el envejecimiento del producto. | Determinación inadecuada de la fecha de caducidad del producto, pérdida de la integridad mecánica y embalaje inadecuado, reutilización no apropiada del producto y deterioro de su función. |

Tabla 2. Parámetros utilizados para la estimación de los riesgos.

| Parámetro | Categoría | Escala numérica |
|--|---------------------------|-----------------|
| Frecuencia de aparición de los peligro. | Nula o baja probabilidad. | 1 |
| | Mediana probabilidad. | 2 |
| | Elevada probabilidad. | 3 |
| Severidad del posible daño. | Ausente o poco severo. | 1 |
| | Medianamente severo. | 2 |
| | Muy severo. | 3 |
| Probabilidad de detectar y prevenir el riesgo. | Elevada probabilidad. | 1 |
| | Mediana probabilidad. | 2 |
| | Baja probabilidad. | 3 |

das correctivas y preventivas necesarias para disminuir la frecuencia de aparición de los daños y llevar el riesgo hasta niveles aceptables (control del riesgo). Se consideraron medidas preventivas aquellas que se tomaron, aun cuando el riesgo inicial se evaluó como aceptable, para lograr mantenerlo en estos límites. Los límites de aceptación para los controles se establecieron de acuerdo a normas nacionales e internacionales y, cuando estas no existen, se elaboraron especificaciones internas del fabricante

RESULTADOS Y DICUSION

El adhesivo tisular Tisuacryl está previsto para su uso por personal médico o auxiliar, previamente entrenado en el selle de heridas con adhesivos tisulares. Se utiliza tanto en salas de cirugía, como en servicios de curaciones y urgencias médicas. En su variante estéril, el Tisuacryl se presenta en ampollitas monodosis de 0,15 mL, contenidas dentro de un vial plástico protector de la esterilidad. Es un producto no reutilizable y no reesterilizable, por lo que una vez abierta la ampollita debe ser desechada.

Antes de aplicar el producto, se analizan las características de las heridas para conocer si se necesita sutura profunda o puntos sueltos antes de la aplicación del producto. A los pacientes, con heridas traumáticas, que no requieren de sutura profunda se les desinfecta la herida de la forma convencional, eliminándose los cuerpos extraños que puedan estar presentes y se sella inmediatamente con el adhesivo, sin anestesia previa. Cuando es necesario colocar sutura profunda o puntos sueltos debido a la longitud o profundidad de las heridas, estas son tratadas de la forma convencional anestesiando al paciente y solo des-

pués de colocar la sutura necesaria se utiliza el adhesivo tisular. El adhesivo se aplica sobre el tejido sano luego de afrontar cuidadosamente los bordes de la herida. En caso que la herida esté sangrando profusamente, se utiliza la compresión u otro método hemostático hasta detener el sangramiento. Se dejan caer microgotas del producto sobre la superficie, formando una película muy fina. Tras la aplicación del adhesivo, se mantiene la presión en la herida por 60 s .

En cirugía menor ocular, como en el caso de pterigion, pinguéculas, pequeñas tumoraciones conjuntivales, etc., tras la extirpación de la patología correspondiente, se procede al sellado de la conjuntiva a esclera, mediante una gota del adhesivo y se mantiene la conjuntiva sobre ella durante unos segundos, uniendo los extremos conjuntivales mediante una pinza de Adson.

No debe emplearse Tisuacryl para el cierre de heridas producidas por: mordidas o arañazos de animales o humanos, punciones o aplastamiento. De igual forma, no debe utilizarse en heridas sobre las articulaciones y otras zonas de la piel y la mucosa sometidas a tensiones debidas al movimiento propio de los huesos y músculos corporales.

Al realizar la evaluación del riesgo vinculado a la utilización del Tisuacryl se analizaron los daños posibles (Tabla 3). La infección se calificó como un daño medianamente severo, ya que en las aplicaciones propuestas se considera que puede ocurrir una infección, fácilmente combatible con antibióticos y que no involucra la muerte del paciente. Los daños debidos a la posible incompatibilidad biológica se calificaron de ausentes o poco severos, según los resultados obtenidos en la evaluación preclínica y clínica del producto. Los

daños que se pueden producir porque el producto "no pega" son poco severos ya que, si la dehiscencia es inmediata, se puede proceder a la sutura convencional o en caso de la dehiscencia tardía de la herida, se deja cicatrizar por segunda intención, lo que solo puede provocar una pérdida de la estética de la cicatriz.

Los mayores riesgos están relacionados con la reutilización inapropiada del producto (Tabla 3), lo que puede estar relacionado tanto con la transmisión de una posible infección de un paciente a otro, como con el deterioro del producto, una vez abierta la ampollita, lo que puede traer como consecuencia la dehiscencia de la herida. Estos riesgos ocurren en condiciones normales del producto y deben prevenirse con un etiquetado adecuado e instrucciones de uso exhaustivas. También, el entrenamiento previo del personal que va a utilizar el producto es indispensable para garantizar su adecuado manejo y la seguridad en su utilización. Una vez tomadas estas medidas preventivas, los riesgos residuales relacionados con estos peligros se reduce a niveles aceptables, al disminuir su frecuencia de aparición (Tabla 4). Igualmente, se tomaron medidas correctivas o preventivas para disminuir los riesgos, aun cuando se encontraran en niveles aceptables o para mantenerlos en ellos.

Para evaluar la relación riesgo/beneficio relacionada con la utilización del producto, se analizaron las ventajas que reporta, ellas son:

- Fácil de aplicar.
- No requiere curación posterior a su aplicación.
- No se requiere de una segunda visita al médico para retirar el material, ya que este se elimina por si solo, una vez realizada su función.
- En operaciones sencillas, el paciente puede incorporarse a su vida normal de forma inmediata.
- Disminuye el riesgo de infecciones, ya que la herida queda sellada y aislada del medio ambiente.
- Con profesionales entrenados se acorta el tiempo operatorio en el cierre de la herida en comparación con la sutura.
- El paciente puede realizar su aseo personal sin dificultad.
- La cicatrización es muy estética.
- No se requiere de un local especializado para la aplicación del producto, siendo apropiado su uso, en pequeños traumas, por el Médico de la Familia y en salas de emergencias.

Tabla 3. Estimación de los riesgos para cada peligro identificado en condiciones normales y de fallo.

| Peligro | Daño o efecto | Frecuencia | Severidad del daño | Riesgo | | |
|--|---------------------------------|------------|--------------------|-----------|------------|---|
| | | | | Detección | Evaluación | Control |
| Peligros biológicos | | | | | | |
| Contaminación biológica. (Condición de fallo) | Infección | 2 | 2 | 1 | 1,3 | Control y validación del proceso de esterilización y envasado aséptico. Indicaciones en el etiquetado. |
| Incompatibilidad biológica-toxicidad. (Condición normal) | Edema, eritema, alergia. | 1 | 1 | 1 | 0,3 | Seguridad inherente por el diseño, evaluada según la ISO 19993 y los ensayos clínicos realizados. |
| Incorrecta formulación. (Condición de fallo) | Rechazo y no pega. | 1 | 1 | 1 | 0,3 | Control del proceso y de la calidad. |
| Infección cruzada. (Condición normal) | Infección. | 2 | 2 | 2 | 2,7 | Indicación en las instrucciones de uso de que la ampollita es monodosis y no reutilizable. |
| Degradación. (Condición normal) | Edema, eritema. | 1 | 1 | 1 | 0,3 | Seguridad inherente por el diseño, evaluada según la ISO 19993 y los ensayos clínicos realizados. |
| Peligros ambientales | | | | | | |
| Temperatura y radiaciones. (Condición normal) | El producto no pega. | 3 | 1 | 1 | 1,0 | Indicar en el etiquetado y en las instrucciones de uso las condiciones de almacenamiento del producto. Así como el no utilizar el producto en caso de que haya perdido fluidez. |
| Daños mecánicos accidentales. (Condición normal) | Infección. | 1 | 2 | 1 | 0,7 | Embalaje en cajas isotérmicas resistentes a los daños mecánicos |
| Emisión de sustancias. (Condición normal) | Alergia. | 1 | 2 | 1 | 0,7 | Indicar en las instrucciones de uso el no inhalar los vapores del producto. |
| Peligros relacionados con la utilización del producto | | | | | | |
| Utilización incorrecta. (Condición normal) | Dehiscencia Infección. | 1 | 2 | 1 | 0,7 | Control del etiquetado. |
| Etiquetado inadecuado. (Condición de fallo) | Dehiscencia Infección. | 1 | 2 | 1 | 0,7 | Control del etiquetado. |
| Incompatibilidad con otros insumos. (Condición normal) | Adhesión de guantes, etc. | 1 | 1 | 1 | 0,3 | Indicar las precauciones en las instrucciones de uso y como separar las superficies adheridas. |
| Peligros relacionados con un fallo funcional o el envejecimiento del producto | | | | | | |
| Determinación inadecuada de la fecha de caducidad. (Condición de fallo) | El producto no pega. | 1 | 1 | 1 | 0,3 | Control del proceso de producción y etiquetado. |
| Embalaje inadecuado. (Condición de fallo) | Infección. El producto no pega. | 1 | 2 | 2 | 1,3 | Control del proceso de envasado y esterilización de los envases. |
| Reutilización no apropiada. (Condición normal) | Infección. No pega. | 3 | 2 | 2 | 4 | Indicaciones en el etiquetado y en las instrucciones de uso. |

- En Traumatología no es necesario el uso de anestesia para unir los bordes del tejido.
- En la Cirugía Bucal evita la exfoliación de biomateriales, como la hidroxiapatita, y las mallas de fibrina, colocados en los defectos óseos y como apósito periodontal.
- En los injertos gingivales, se protege el sitio donante de manera

perfecta, favoreciendo la cicatrización también en el sitio donado.

- El material ha sido empleado en heridas de dimensiones superiores a los 7 cm, en las que se han realizado puntos intercalados para disminuir tensiones en los bordes. En este caso puede eliminarse más del 50 % de la sutura.

En general, los beneficios que reporta la utilización del producto, tiene un peso mucho mayor que los riesgos estimados que, por demás, han sido reducidos a un nivel aceptable.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los reportes existentes internacionales respecto

Tabla 4. Estimación de los riesgos residuales una vez implantadas las medidas correctivas.

| Peligro | Daño o efecto | Frecuencia | Severidad del daño | Riesgo | |
|---|-----------------------------------|------------|-----------------------|-----------|----------|
| | | | | Detección | Residual |
| Contaminación biológica. (Condición de fallo) | Infección. | 1 | 2 | 1 | 0,7 |
| Infección cruzada. (Condición normal) | Infección. | 1 | 2 | 2 | 1,3 |
| Temperatura y radiaciones. (Condición normal) | El producto no pega. | 1 | 1 | 1 | 0,3 |
| Reutilización no apropiada del producto y deterioro de su función. (Condición normal) | Infección. El producto no pega | 1 | 2 | 2 | 1,3 |

al uso de los cianoacrilatos como adhesivos tisulares, los resultados de los estudios preclínicos y clínicos realizados al producto Tisuacryl, así como las medidas correctivas y preventivas tomadas, se considera que los riesgos relacionados con su empleo han sido reducidos a niveles aceptables, siendo mucho más significativos los beneficios que reporta su uso en las aplicaciones previstas.

BIBLIOGRAFIA

1. Mattick A. Use of tissue adhesives in the management of paediatric lacerations. **Emerg Med J.**, **19**, 382, 2002.
2. Singer A.J., Quinn J.V., Thode H.C. Jr., Hollander J.E. Determinants of poor outcome after laceration and surgical incision repair. **Plast. Reconstr. Surg.**, **110**, 429, 2002.
3. Goktas N., Karcioglu O., Coskun F., Karaduman S., Menderes A. Comparison of tissue adhesive and suturing in the repair of lacerations in the emergency department. **Eur. J. Emerg. Med.**, **9**, 155, 2002.
4. Pérez, M.C., Fernández, M.I., Márquez, D.M., Guerra R.M. Use of n-butyl-2-cyanoacrylate in oral surgery: biological and clinical evaluation. **Artificial Organs**, **24**, 241, 2000.
5. Alvarado Valero MC, Mulets Homs E, Alio Y Sanz JL. Los bioadhesivos en la cirugía ocular **Arch. Soc. Esp. Oftalmol.**, **76**, 559, 2001.
6. UNE-EN 1441:1998 Productos sanitarios. Análisis de riesgos.
7. ISO 14971:2000 Medical devices - Application of risk management to medical devices.
8. NC ISO 10993:1999 Evaluación biológica de equipos médicos.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española. Primera Edición. 3.2 Envases, 1997.
10. NC 26-12:1993 Esterilidad. Métodos de ensayo.
11. ISO 13408-1 Aseptic processing of health care products- Part 1: General requirements.
12. ISO 11134:1994 Sterilization of health care products- Requirements for validation and routine control - Industrial moist heat sterilization.
13. ISO 13485:1996 Quality systems - Medical devices - Particular requirements for the application of ISO 9001.
14. ISO 14155:1996 Clinical investigations for medical devices.