



Roberto Español, QTI (Quality Technical Ibérica)
<http://www.qti.es>

Intentaremos en este artículo describir en detalle los parámetros que describía la anterior normativa, con sus posibles interpretaciones, para, a continuación, pasar a describir en profundidad aquellos aspectos que nosotros consideramos críticos desde el punto de vista de la validación de autoclaves, ajustándonos a las exigencias de la nueva norma.

Implicaciones prácticas en materia de validación de la nueva norma ISO-17665 frente a la derogada une-EN-554

Antecedentes

La experiencia nos demuestra que la cualificación de equipos de esterilización térmica por vapor es, hoy por hoy, uno de los "talones de Aquiles" de la industria farmacéutica y biosanitaria, principalmente en aquellos sectores en cuyo proceso productivo existe alguna etapa que requiera esterilización microbiológica y, más aún, en aquellos que fabriquen medicamentos parenterales o que requieran de esterilización térmica terminal.

No obstante, y pese a los adelantos técnicos que se han dado en los últimos años en el campo de la ingeniería de autoclaves, en muchos casos demostrar de manera documentada que se cumplen con las condiciones de esterilidad exigidas por la normativa correspondiente, suele suponer un esfuerzo extra, tanto técnico como de interpretación, en el campo de la validación.

La nueva norma ISO-17665 fue publicada en el mes de junio de 2007, bajo el título de "Esterilización de productos sanitarios. Calor húmedo. Parte 1: Requisitos para el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización para productos sanitarios", y, aunque desde el primer día de su publicación y entrada en vigor derogó a la anterior norma UNE-EN-554 de 1994, se ha comprobado que, hoy en día, tanto por parte del usuario como por parte de muchos organismos auditores, existe un gran desconocimiento en cuanto a los requisitos operacionales que establece.

De hecho, en los últimos cuatro años -desde la entrada en vigor de la ISO-17665-, hemos observado que en la mayoría de

laboratorios los criterios térmicos de validación que establecía la anterior normativa se mantienen vivos, tanto en la fase de OQ como en la de PQ, pese a los profundos cambios que han tenido lugar precisamente en este aspecto. El motivo, por lo que hemos podido comprobar en casi todos los casos, es el desconocimiento técnico que el usuario suele tener acerca de dichos criterios térmicos; los cuales, por otro lado, en muchos casos eran excesivamente restrictivos para autoclaves cuyo funcionamiento era perfectamente válido -y validable- para el uso al que estaba destinado y con el producto que se deseaba esterilizar.

Explicación de los criterios de la antigua norma UNE-EN-554

A continuación se recogen los criterios térmicos descritos en la anterior normativa

(apartados 5.3.2.cualificación del funcionamiento, y 5.3.3.condiciones de esterilización específicas):

"La temperatura y la presión se mantendrán constantes o seguirán un perfil predeterminado durante el tiempo de mantenimiento"

(TIEMPO DE MANTENIMIENTO: periodo de tiempo durante el cual la temperatura de todos los puntos de la carga de esterilización se mantiene dentro de la banda de temperatura de esterilización).

La primera cuestión que nos surge al leer este apartado es saber a qué se refiere la norma con los términos constante o *perfil determinado*. Por lo que se deduce, este perfil queda "a elección" del usuario; no obstante, cada tipo de autoclave suele presentar un perfil determinado de regulación, en función de la precisión y la exactitud de

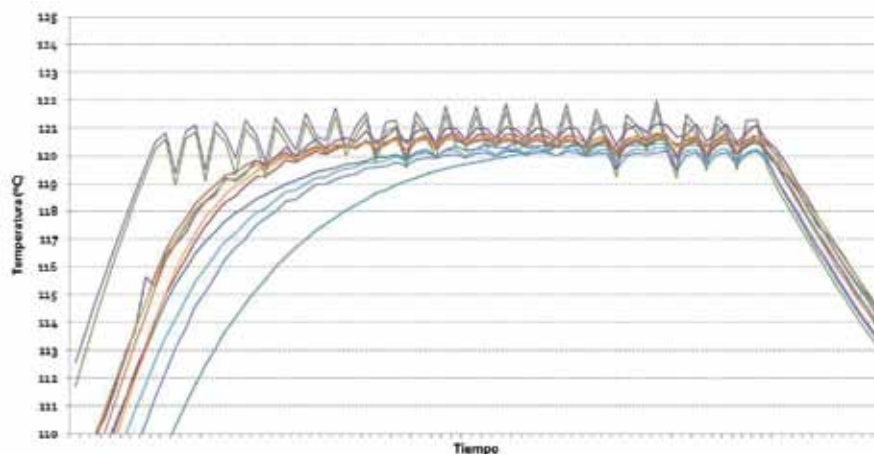


Figura 1: Perfiles de calentamiento de una carga tipo, según producto y masa

su sistema de medida y control, por lo que este apartado presenta cierta ambigüedad metrológica, cosa que se incrementa al considerar en el mismo párrafo la carga de esterilización, ya que dicho perfil de temperaturas diferirá enormemente en función de la masa y la naturaleza del producto a esterilizar. En la figura 1 se pueden observar distintos perfiles de calentamiento de una carga tipo, variables en función de la naturaleza del producto y su masa, sometidos todos ellos a un programa de esterilización por autoclavado.

“Las temperaturas que se midan durante el tiempo de mantenimiento:

a) deben encontrarse dentro de la banda de la temperatura de esterilización, siendo el límite superior la suma de la temperatura de esterilización más 3K...

De este párrafo se deduce que la temperatura máxima de esterilización no debería superar en ningún caso en 3K la temperatura prefijada en el controlador del equipo. Ejemplo: si fijamos 121°C como setpoint, en ningún momento ni en ningún lugar de la cámara de esterilización se deben superar los 124°C.

b) no deben fluctuar en más de 1K...

La fluctuación hace referencia a la variación térmica máxima existente a lo largo de toda la meseta de esterilización en su conjunto; es decir, el valor más alto registrado por la sonda máxima menos el valor más bajo de la sonda mínima. Dado que la fluctuación considera el valor absoluto del intervalo $\pm 1^\circ\text{C}$, la diferencia establecida antes debe ser inferior a 2K. En este caso, el problema surge cuando la meseta registra al comienzo de la misma una subida térmica puntual debido a un “flash” o “inyección de vapor”, ya que en estos casos dicha diferencia podría ser mayor a los 2K especificados, y es responsabilidad del propio usuario dar por válida una curva de esterilización con ese “pico inicial de calentamiento”.

c) no deben diferenciarse una de la otra en más de 2K...

Técnicamente nos referimos a este apartado como dispersión térmica. Esto significa que la temperatura máxima menos la mínima, registrados en cualquier momento de la meseta de esterilización, no debe superar en ningún momento los 2K. Dicho de otro modo: si pudiéramos paralizar el mapeo térmico en un momento t cualquiera, la diferencia de temperatura del punto caliente de la cámara (T_{max}) menos la tempe-

ratura más fría del punto frío de la cámara (T_{min}) debería ser igual o inferior a 2K.

“El tiempo de equilibrio no debe exceder los 15 segundos para las cámaras de esterilizadores hasta 800 litros y no debe sobrepasar los 30 segundos para las mayores”

El tiempo de equilibrio se define como el periodo de tiempo que media entre la obtención de la temperatura de esterilización en la cámara del esterilizador y la obtención de la temperatura de esterilización en todos los puntos de la carga. Este apartado de la norma generó siempre una gran controversia entre los usuarios finales de esterilizadores de vapor, y, de hecho, en base a nuestra experiencia, nunca o muy pocas veces llegó a ser aplicado durante el proceso de validación (centrándonos en la PQ), ya que, por ejemplo, una carga de medios líquidos de grandes volúmenes (mayor a 1 litro) puede presentar diferencias de tiempo superiores a los treinta minutos en el citado tiempo de equilibrio. Obviamente, si el paquete de carga es de pequeño tamaño y su masa es igualmente pequeña, las probabilidades de que se cumpla este apartado aumentan considerablemente; sin embargo, reiteramos que esto es algo que se da en muy contadas ocasiones.

“La temperatura del vapor debe encontrarse dentro de la banda de la temperatura de esterilización, estando esta temperatura en correspondencia con su presión de vapor”

Es muy frecuente verificar la presión de vapor dentro de la cámara de esterilización a través de un sistema de medición de presión calibrado y certificado, y, de igual modo, contrastar el valor obtenido con el valor teórico de vapor saturado a la temperatura medida en cada momento. Si la diferencia entre ambas curvas de presión es excesiva, podemos considerar que existe un problema de calidad de vapor (presencia de agua condensada o de gases no condensables, sobrecalentamiento...). Por norma general, dado que el título de vapor mínimo solicitado para autoclaves es de 0,95, consideramos que una diferencia mayor al 5% (expresado en presión absoluta) entre la curva de presión teórica y la real, es indicativo de una pobre calidad de vapor. Otra forma de aproximarnos a la cuantificación de este apartado es convirtiendo la diferencia térmica exigible para la banda de esterilización ($\pm 1\text{K}$) en el valor correspondiente de presión, y verificar si se dan las condiciones exigidas.

Condiciones de esterilización especificadas (apartado 5.3.3 de la norma):

a) se basarán en una relación de tiempo/temperatura establecida para el proceso específico (por ejemplo, la Farmacopea Europea recomienda 121°C para un tiempo de mantenimiento mínimo de 15 minutos u otra combinación de temperatura y duración cuya eficacia pueda ser demostrada);

o

b) se basarán en el conocimiento de la carga microbiana del producto sanitario y la resistencia de la carga microbiana a un proceso específico.

Lo habitual para la práctica totalidad de los métodos de cualificación térmica es demostrar las condiciones de esterilización específicas basándose en una combinación específica de tiempo y temperatura dados y programados en el esterilizador. Y además se debe considerar un microorganismo “patrón” que nos sirva de referencia a la hora de correlacionar su “tasa de muerte” con la temperatura y el método de esterilización al que ha sido sometido.

Dicho de otro modo: el objetivo es lograr una reducción específica de la población microbiana teórica (normalmente se parte de una población de 10⁶ esporas y se pretende llegar a una probabilidad matemática de 10⁻⁶ esporas) para un microorganismo de referencia que esté estandarizado a nivel mundial (por lo general, se trata del *Geobacillus stearothermophilus*), con unas características de resistencia conocidas (parámetro D, tiempo de reducción logarítmica) al método de esterilización empleado y a una temperatura dada (normalmente se trata de vapor saturado a 121°C).

Todos estos parámetros se relacionan entre sí a través de la conocida fórmula de la letalidad o F_0 :

$$F_0 \text{ acumulado} = \sum \left(10^{\frac{(t-T)}{Z}} \right) \cdot L$$

Donde:

t: Temperatura en el instante de la lectura

T: Temperatura base (121,1 °C)

Z: Incremento de la temperatura requerido para cambiar el valor de D en una unidad logarítmica. Se asume el valor estándar de Z=10

D: Tiempo de reducción decimal. Se asume el valor estándar de D=1

L: Intervalo de lectura (en minutos)

Gracias a esta fórmula meramente matemática se pueden igualar los mismos criterios de esterilización entre diferentes cargas, sometidas a periodos de tiempo y temperaturas de esterilización diferentes, y ajustadas a las propias características físicas de dichas cargas. Por ejemplo: si es-

VALIDACIONES

terilizamos una carga durante 15 minutos, sometiéndola a una temperatura de vapor húmedo de 121°C, obtendremos la misma tasa de reducción microbiana (matemáticamente hablando, insisto), que si la sometemos a 116°C durante 47 minutos o a 126 °C durante 5 minutos.

El hecho de que cada producto a esterilizar tenga una masa y un calor específico diferentes hace bastante difícil especificar "a priori" una temperatura de esterilización concreta durante un tiempo determinado (y óptimo), ya que los resultados obtenidos en penetración (dentro de la carga) difieren enormemente de los monitorizados por la sonda de control (ubicada en muchos casos en el desagüe de la cámara de esterilización). ¿Y cómo se soluciona esto? Llevando a cabo un estudio de worst case durante la fase de PQ: introduciremos la máxima cantidad de carga y aquellas familias de productos que impliquen peores condiciones de conducción térmica; un ejemplo de worst case de cargas sólidas en un laboratorio de producción habitual serían: mangueras de silicona, cargas de INOX muy pesadas, recipientes de PVC, material textil... Y otro ejemplo: si se trata de cargas líquidas, lo habitual es introducir el mayor número posible de botellas y rellenarlas con los volúmenes máximos de líquido contenido; y, además, hacerlo con aquel fluido que presenta un valor más alto de viscosidad. Pero todo esto, por supuesto, adaptado al uso y a la carga habitual: no tiene sentido llevar a cabo un estudio de worst case con un volumen de carga excesivo con respecto a lo normal, o con un tipo de carga que tampoco se corresponde con la habitual, por el simple hecho de tratarse de unas condiciones muy desfavorables.

En las figuras 2 y 3 se ejemplifican dos cargas de comportamientos térmicos muy diferentes dentro del mismo autoclave:

sólidos (figura 2) y líquidos (figura 3). Nótese cómo la inercia térmica de los medios líquidos arroja curvas de temperatura que aumentan muy gradualmente y apenas presentan oscilaciones, mientras que los sólidos adquieren muy rápidamente la temperatura de esterilización y presentan un gran número de oscilaciones.

Por tanto, se recomienda siempre homogeneizar el tipo de carga para cada programa, tanto en cuanto a sus características físicas como a su volumen. Por ejemplo: los materiales de caucho, PVC y silicona son muy malos transmisores térmicos, por lo que es recomendable separarlos de cargas sólidas que apenas presentan impedimento al paso del calor, como pueden ser el vidrio y metal. De igual modo, una botella con 50 o 100 ml de agua puede alcanzar la temperatura de esterilización en pocos minutos, mientras que si se trata de volúmenes cercanos a 1 litro, podríamos tardar cerca de media hora; esto implica que si estamos esterilizando líquidos termosensibles, tales como medios de cultivo, aquellos ubicados en volúmenes muy grandes podrían no llegar a esterilizarse correctamente, mientras que los pequeños podrían degradarse y/o caramelizarse.

Los nuevos criterios impuestos por la norma UNE EN 17.665 Recomendaciones finales en base a esta norma

La primera conclusión que obtenemos leyendo la nueva norma es que no establece criterio alguno. De la norma extraemos la frase: *la CF debe demostrar que el producto ha sido expuesto al proceso de esterilización especificado mediante el equipo a utilizar para la esterilización de rutina*. Esto abre enormemente el abanico de posibles combinaciones de temperatura y tiempo que pueden ser programadas por el usuario, a fin de conseguir el nivel de esterili-

■ EL HECHO DE QUE CADA PRODUCTO A ESTERILIZAR TENGA UNA MASA Y UN CALOR ESPECÍFICO DIFERENTES HACE BASTANTE DIFÍCIL ESPECIFICAR "A PRIORI" UNA TEMPERATURA DE ESTERILIZACIÓN CONCRETA DURANTE UN TIEMPO DETERMINADO

zación deseado (normalmente, un nivel de garantía de esterilización de 10-6).

No obstante, en la Parte 2 de esta norma, que lleva por título *Guía de aplicación de la Norma ISO 17665-1*, se especifican como recomendación varias combinaciones de tiempo y temperatura, que son las siguientes:

Muchos auditores y usuarios están tomando esta recomendación como condición restrictiva a la hora de dar por válido un ciclo concreto de esterilización, y eso, bajo nuestro punto de vista, es un grave error. Recordemos que no es lo mismo la temperatura monitorizada por la cámara (y registrada) que la temperatura alcanzada en el seno del producto (sólido o fluido). Y ahí es donde radica precisamente el problema: otras combinaciones de tiempo y temperatura, correlacionadas entre sí a través de la fórmula de la letalidad, y medidas a través del proceso de cualificación en cada uno de los puntos de la carga (sobre todo los más desfavorables), arrojarán resultados de letalidad muy satisfactorios, que no tienen por qué ajustarse a la tabla referida antes.

Y de ahí que resulte tan importante monitorizar la penetración térmica en el seno de dicha carga. El usuario suele dar por sentado que la carga se encuentra siempre a la misma temperatura que la monitorizada por la sonda de control de la cámara; sin embargo, esto rara vez ocurre así. Y este

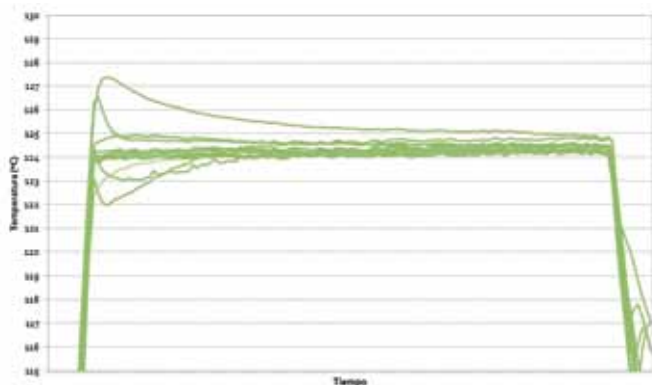


Figura 2: Comportamiento térmico en sólidos



Figura 3: Comportamiento térmico en líquidos

Temperatura(°C):	121	126	134
Tiempo:	15	10	3

Tabla 1: apartado 5.2: Eficacia microbicida

es el segundo gran problema que nos encontramos. No olvidemos que el vapor que satura la cámara del autoclave no suministra temperatura, sino calor; mejor dicho: energía calorífica; mientras que la temperatura es una medida de la energía interna de las partículas que constituyen el sistema o el cuerpo que se quiere esterilizar (conocido como entalpía), de tal modo que cuanto mayor sea la cantidad de calor recibido y menor sea el impedimento físico que presente el cuerpo, mayor será la temperatura que alcanzará.

Por otro lado, no olvidemos que no es el suministro de energía térmica en forma de temperatura el responsable de la esterilización de los productos, sino la cantidad

de energía liberada por el vapor en el momento de su condensación (varios órdenes de magnitud superiores al calor cedido por conducción) y por ese motivo es tan importante verificar que la saturación de vapor es correcta y que hay ausencia de condensados, bolsas de aire y otras "barreras térmicas" que impidan el contacto entre el vapor y el seno del cuerpo a esterilizar.

En resumen: dos cuerpos con diferente masa y/o calor específico que reciban la misma cantidad de energía (calor), incrementarán su temperatura siguiendo curvas de calentamiento distintas. De ahí que sea recomendable homogeneizar las cargas lo máximo posible, tanto por familias de materiales como por masas introducidas. De

no hacerlo así, podríamos correr el riesgo de no esterilizar correctamente unas cargas y deteriorar/corromper otras.

Nuestra recomendación final (aparte de la citada homogeneización de cargas, por familias y masas) es establecer un **criterio de letalidad** a cumplir por la carga en cuestión, en el programa validado, que asegure un Nivel de Garantía de Esterilización específico (normalmente 10⁻⁶) y que no comprometa en modo alguno las propiedades del producto esterilizado. Se suele acompañar el estudio de una verificación microbiológica a través de indicadores biológicos de esporas de *Geobacillus stearothermophilus*, para asegurar así la correcta eficacia microbicida. Los estudios de cualificación operacional deberían centrarse en demostrar el **cumplimiento de la banda de esterilización** (definiendo temperaturas mínimas y máximas, que no comprometan el SAL ni la integridad del producto, respectivamente) y la **dispersión máxima de temperaturas** entre unos puntos y otros de la cámara del autoclave.



IONISOS
IBERICA

ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN, SALAS BLANCAS

IONISOS Ibérica, es sinónimo de esterilidad. Desde hace años, somos el centro de referencia en la esterilización de productos de un sólo uso, dentro del sector médico-farmacéutico. Ahora, creamos nuevas alianzas con los principales suministradores de Renting de vestuario laboral para esterilización por radiación de ropa de trabajo para salas blancas y centros hospitalarios.

Ventajas:

Método físico de demostrada efectividad, no tóxico y ecológico. Proceso en frío, rápido, seguro, y sin necesidad de cuarentena y aireación. Penetra en los pliegues y lugares más inaccesibles de los elementos a esterilizar.

Productos:

- Trajes, monos, chaquetas y pantalones
- Batas
- Mascarillas, Gorros
- Calzado, Calzas

Solicite la esterilización mediante radiación a su suministrador habitual.

IONISOS
IBERICA

C/ Rocinante, 50
Pol. Ind. Tarancón Sur
16400 Tarancón (Cuenca)
Tlf.: 969 320 496
Fax: 969 322 891
e-mail: info@ionisos.es
www.ionisos.es