



# Enfoque **multidisciplinario** de la investigación en **salud**

María Dolores Martínez Garduño  
Jessica Belen Rojas Espinoza  
*Coordinadoras*



# Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud

María Dolores Martínez Garduño

Jessica Belen Rojas Espinoza

*Coordinadoras*



**Universidad Autónoma  
del Estado de México**

Doctor en Ciencias e Ingeniería Ambientales  
Carlos Eduardo Barrera Díaz  
*Rector*

Doctora en Ciencias Sociales  
Martha Patricia Zarza Delgado  
*Secretaria de Investigación y Estudios Avanzados*

Doctora en Alta Dirección  
Gloria Ángeles Ávila  
*Directora de la Facultad de Enfermería y Obstetricia*

Maestra en Administración  
Susana García Hernández  
*Directora de Difusión y Promoción  
de la Investigación y los Estudios Avanzados*

# Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud

María Dolores Martínez Garduño  
Jessica Belen Rojas Espinoza

*Coordinadoras*

*Universidad Autónoma del Estado de México  
DC LEARNING S.A. DE C.V.*

México, 2023

*Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud* / María Dolores Martínez Garduño, Jessica Belen Rojas Espinoza, coordinadoras.

1ª ed.

Toluca, Estado de México: Universidad Autónoma del Estado de México, 2023.  
414 p.: 17 x 23 cm.

Incluye referencias bibliográficas.

ISBN: 978-607-633-698-4 (PDF Universidad Autónoma del Estado de México)

ISBN 978-607-99472-3-1 (PDF DC Learning S.A. de C.V.)

1. Salud – Investigaciones -- Metodología.
2. Medicina--Investigaciones--Metodología.

I. Martínez Garduño, María Dolores, coord.

II. Rojas Espinoza, Jessica Belen, coord.

R850 .E54 2023

*Enfoque multidisciplinario de la investigación en salud*

María Dolores Martínez Garduño

Jessica Belen Rojas Espinoza

Coordinadoras

Libro sometido a sistema antiplagio y publicado con la previa revisión y aprobación de dos pares doble ciego externos. Expediente de obra número 336/06/2022, Dirección de Difusión y Promoción de la Investigación y los Estudios Avanzados, adscrita a la Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados de la Universidad Autónoma del Estado de México. Cada uno de los capítulos de la obra fue revisado por dictaminadores expertos en las temáticas abordadas, los cuales fueron seleccionados por las coordinadoras, con el fin de garantizar que el contenido contara con la calidad científica multidisciplinaria.

Primera edición: 8 de septiembre de 2023

Serie: Doctorado en Ciencias de la Salud

D.R. © Universidad Autónoma del Estado de México

Instituto Literario núm. 100 Ote.

C.P. 50000, Toluca, Estado de México

[www.uaemex.mx](http://www.uaemex.mx)

D.R. © DC LEARNING S.A. DE C.V.

Francisco Petrarca 133 Int. 501

Polanco V sección, Ciudad de México

Tel. 55 68 02 88 91

ISBN 978-607-633-698-4 (PDF Universidad Autónoma del Estado de México)

ISBN 978-607-99472-3-1 (PDF DC Learning S.A. de C.V.)

Esta edición y sus características son propiedad de la Universidad Autónoma del Estado de México y de DC Learning S.A. de C.V.

El contenido de esta publicación es responsabilidad de los autores.



Esta obra queda sujeta a una licencia *Creative Commons* Atribución-No comercial-Sin derivadas 4.0 Internacional. Puede ser utilizada con fines educativos, informativos o culturales, ya que permite solo descargar sus obras y compartirlas, siempre y cuando den crédito, pero no pueden cambiarlas de forma alguna ni usarlas de manera comercial. Disponible para su descarga en acceso abierto en: [ri.uaemex.mx](http://ri.uaemex.mx)

Hecho en México

# CONTENIDO

PRÓLOGO .....	11
PRESENTACIÓN .....	15

## MEDICINA

DETECCIÓN DE BACTERIAS HALOTOLERANTES POTENCIALMENTE DEGRADADORAS DE IBUPROFENO Y PARACETAMOL. PRUEBA RÁPIDA CUALITATIVA <i>Lorna Catalina Can Ubando, Keila Isaac Olivé, Ángel Horacio Sandoval y Trujillo, Ninfa Ramírez Durán</i> .....	23
--	----

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NACIDOS PRETÉRMINO SIN Y CON SÍNDROME DE DOWN EN EL HOSPITAL MATERNO-PERINATAL MÓNICA PRETELINI SÁENZ, EN EL PERÍODO 2017 A 2018 <i>Cristian Fabián Layton Tovar, Hugo Mendieta Zerón, Araceli Consuelo Hinojosa Juárez, Adriana Garduño Alanís, Luis Gilberto Pérez Chimal</i> .....	45
--	----

SISTEMAS ELECTRO-ÓPTICOS PARA DIGITALIZACIÓN DE PELÍCULA RADIOCRÓMICA <i>Gerardo Jiménez Avilés, Miguel Ángel Camacho López, Olivia Amanda García Garduño, Keila Isaac Olivé Elsa Yazmín León Marroquín</i> .....	61
--	----

MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN PARA TEJIDOS TRASPLANTABLES <i>Erick Ávila Navarro, Daniel Luna Zaragoza Ninfa Ramírez Durán, Keila Isaac Olivé</i> .....	83
--	----

DESARROLLO DE UN MÉTODO RADIÓMICO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE SALUD DEL CORAZÓN A PARTIR DE IMÁGENES DE PROFUSIÓN MIOCÁRDICA <i>Rafael Popoca Flores, Clara Leticia Santos Cuevas, Liliana Aranda Lara, Keila Isaac Olivé, Gerardo Julián Ramírez Nava</i> .....	107
--	-----

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DEL ESTRÉS CRÓNICO Y LA DIABETES SOBRE LA CAPTACIÓN MULTIORGÁNICA DE <sup>18</sup> F-FDG EN MODELO MURINO <i>Diana Córdoba Adaya, Eugenio Torres García, Luis Alberto Medina Velázquez, Keila Isaac Olivé, Rigoberto Oros Pantoja</i> .....	127
---	-----

## NUTRICIÓN

DETERMINANTES SOCIALES DE LA INACTIVIDAD FÍSICA Y COMPORTAMIENTO SEDENTARIO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: LO QUE DICE LA EVIDENCIA <i>Jessica Gordillo Granados, Roxana Valdés Ramos, Edna Judith Nava González, Patricia Tlatempa Sotelo, Alejandra Donají Benítez Arciniega</i> .....	145
--	-----

ASOCIACIÓN ENTRE DIETA, SOBREPESO-OBESIDAD Y DISLIPIDEMIAS EN NIÑAS Y NIÑOS MEXICANOS <i>Carmen Lilitiana Ceballos Juárez, Ivonne Vizcarra Bordi, Roxana Valdés Ramos, Adriana Zambrano Moreno, Alejandra Donají Benítez Arciniega</i> .....	177
--	-----

CORRELACIÓN ENTRE CONSUMO DE HIDRATOS DE CARBONO Y LÍPIDOS, CON PARÁMETROS OXIDANTES Y ANTIOXIDANTES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 <i>Flor de María Cruz Estrada, Beatriz Eliana Martínez Carrillo, Ana Laura Guadarrama López, Ivonne Maciel Arciniega Martínez</i> .....	197
---	-----

## ODONTOLOGÍA

EFFECTO DE ENCLAVAMIENTO Y DEFORMACIÓN ELÁSTICA EN LA FRICCIÓN DE BRACKETS DE AUTOLIGADO Y BRACKETS DE LIGADO CONVENCIONAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA DE LA LITERATURA <i>Pierre González Díaz, Ulises Velázquez Enríquez, Rogelio José Scougall Vilchis, Efraín Rubio Rosas</i> .....	235
--	-----

OBTENCIÓN DE RUGOSIDAD CON MICROSCOPIO DE FUERZA ATÓMICA DE RESINAS DE USO INDIRECTO EN ODONTOLOGÍA <i>Lizzeth Aguillón Sol, Rogelio José Scougall Vilchis, Laura Emma Rodríguez Vilchis, Carlo Eduardo Medina Solís</i> .....	249
--	-----

PREVALENCIA EN LA DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES ORALES Y MAXILOFACIALES EN UNA POBLACIÓN MEXICANA <i>Nayeli Lovera Rojas, Edith Lara Carrillo, Víctor Hugo Toral Rizo, Brenda Yuliana Herrera Serna, Ulises Velázquez Enríquez, Antonio Hernández Morales</i> .....	265
--	-----

PAPEL DE LOS FACTORES DE VIRULENCIA DE <i>PORPHYROMONAS</i> <i>GINGIVALIS</i> EN EL DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE: REVISIÓN DE LA LITERATURA <i>Ma. Elena Ponce Díaz, Blanca Silvia González López, Norma Leticia Robles Bermeo,</i> <i>Carlo Eduardo Medina Solís, Carolina Sámano Valencia</i> .....	295
--	-----

PLASMA NO-TÉRMICO GENERADO A PRESIÓN ATMOSFÉRICA COMO PROMOTOR DE LA CURACIÓN POR SEGUNDA INTENCIÓN EN MUCOSA BUCAL <i>Norma Guadalupe Ibáñez Mancera, Víctor Hugo Toral Rizo, Edith Lara Carrillo,</i> <i>Régulo López Callejas, Rosendo Peña Eguiluz, Benjamín Gonzalo Rodríguez Méndez</i> .....	313
--	-----

REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA Y EL ESTADO DE SALUD BUCAL EN ADOLESCENTES <i>Gabriel Canseco Prado, Blanca Silvia González López, Norma Leticia Robles Bermeo,</i> <i>Carlo Eduardo Medina Solís, América Patricia Pontigo Loyola</i> .....	337
--	-----

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO DE DESÓRDENES TRAUMÁTICOS ACUMULATIVOS EN ESTUDIANTES DE ODONTOLOGÍA CON EL MÉTODO JOB STRAIN INDEX <i>Carolina Susel Villegas Vargas, José de Jesús Garduño García,</i> <i>Gabriel Gerardo Huitrón Bravo, Eneida del Socorro Camarillo Romero,</i> <i>María del Socorro Camarillo Romero</i> .....	357
---	-----

## PSICOLOGÍA

SALUD MASCULINA Y CALIDAD DE VIDA EN VARONES CON HEMOFILIA EN MÉXICO <i>Luis Horacio Aguiar Palacios, Norma Ivonne González Arratia López Fuentes,</i> <i>Ana Olivia Ruiz Martínez, Alejandra del Carmen Domínguez Espinosa,</i> <i>Joaquín Alberto Padilla Bautista</i> .....	369
---	-----

MODELOS TEÓRICOS PARA EL FOMENTO DE CONDUCTAS SEXUALES PREVENTIVAS DEL VIH: META-ANÁLISIS <i>Leopoldo Javier Díaz Arizmendi, Sergio González Escobar,</i> <i>Norma Ivonne González Arratia López Fuentes, Mirta Margarita Flores Galaz</i> .....	385
---	-----

CONCLUSIONES .....	401
--------------------	-----



## MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN PARA TEJIDOS TRASPLANTABLES

*Erick Ávila Navarro*<sup>17</sup>, *Daniel Luna Zaragoza*<sup>18</sup>  
*Ninfa Ramírez Durán*<sup>19</sup>, *Keila Isaac Olivé*<sup>20</sup>

### Introducción

El trasplante de órganos, tejidos y células es un método encaminado a restablecer funciones esenciales del organismo y a mejorar la calidad de vida. Se utiliza en una amplia gama de procedimientos terapéuticos. Existen evidencias de que los egipcios practicaban el trasplante de tejidos desde el año 3500 a.C. [1]. En la India, hacia el año 500 d.C., se utilizó por primera vez piel del glúteo para reconstruir el pabellón auricular, la nariz y los labios de un individuo, dando el primer paso al autoinjerto [1]. En 1881 tuvo lugar el primer trasplante de un aloinjerto en un humano [2]. Actualmente se trasplanta una gran variedad de tejidos como válvulas cardíacas, huesos, piel, córneas, tendones, ligamentos, *fascia lata*, vasos sanguíneos, membranas amnióticas, por mencionar algunos.

En textos antiguos hay referencias sobre trasplantes de órganos [3], pero no es hasta la primera mitad del siglo XX, con los trasplantes de riñón en animales realizados por Alexis Carrel [1], que comienza el auge de esta técnica. Luego de varios intentos de trasplantar órganos humanos en diferentes países, en 1954 Joseph Murray y John Merrill realizan en Estados Unidos el primer trasplante renal exitoso entre dos gemelos homocigóticos [1, 3]. A partir de esa fecha, el avance del trasplante de órganos ha tenido un desarrollo ininterrumpido. Hoy día se trasplantan de manera rutinaria riñones, hígado, corazón, pulmón, páncreas e intestino, en tanto que otros órganos se trasplantan de manera menos frecuente.

<sup>17</sup>Estudiante del Doctorado en Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Conducta, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México. (ID-ORCID: 0000-0002-4878-8170).

<sup>18</sup>Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Ocoyoacac, México.

<sup>19</sup>Laboratorio de Investigación en Microbiología Médica y Ambiental, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México. (ID-ORCID: 0000-0003-3108-895X).

<sup>20</sup>Laboratorio de Investigación en Teranóstica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México. (ID-ORCID: 0000-0003-4388-3811).

El trasplante de células comenzó en 1939 con la infusión intravenosa de células de médula ósea en un paciente con anemia aplásica [4]. En 1957, Donall Thomas realizó los primeros trasplantes alogénicos de médula ósea en pacientes con leucemia [4]. Actualmente, la citoterapia es una técnica que emplea con éxito precursores hematopoyéticos y neuronales, células embrionarias pluripotentes inducidas, islotes pancreáticos y otros cultivos celulares.

El trasplante de tejidos es una importante alternativa terapéutica para el tratamiento de numerosos procesos patológicos. Se utiliza tanto en cirugía reconstructiva como en cirugía estética. El primer banco de tejidos se estableció en 1949 en Estados Unidos [5], aunque hay reportes de la existencia de un banco de huesos en 1942 [2]. En la actualidad existen cientos de bancos de tejidos que procesan, almacenan y distribuyen tejidos para trasplantes, de manera segura [2, 6, 7]. La Organización Mundial de la Salud ha decretado regulaciones de estricto cumplimiento para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los tejidos que se usan en trasplantes. Estas regulaciones exigen que el proceso de obtención, caracterización y preservación del tejido, se ejecuten dentro de estrictas normas de calidad. Es la esterilización uno de los pasos más importantes del proceso de preservación de tejidos para trasplantes. Existen diversos métodos de esterilización; sin embargo, el más eficiente es el método por radioesterilización.

### *Tejidos para trasplante*

Los tejidos se definen como un conjunto complejo y organizado de células que comparten ciertas características y que, actuando en conjunto y de forma coordinada, desarrollan distintas funciones en el organismo. En el caso de los trasplantes, se utilizan los siguientes:

- Tejido músculo-esquelético: hueso, tendón, ligamento y fascia lata.
- Tejido ocular: córnea, limbo corneal, esclera.
- Tejido cutáneo: piel (epidermis).
- Tejido cardiovascular: válvulas cardíacas, segmentos vasculares (arterias y venas), pericardio bovino y equino.
- Membranas: amnios, dura madre.
- Otros: Omentum, válvulas pulmonares, túnica vaginal parietal y visceral.

Los tejidos para trasplantes se utilizan en la reconstrucción de defectos esqueléticos, cardiovasculares, oculares; en el tratamiento de quemaduras y úlceras, entre otras aplicaciones. Se les denomina injertos a los que se clasifican desde la perspectiva donante-receptor, y se dividen en:

- Autoinjerto: Cuando el donante y receptor son el mismo.
- Aloinjerto: Cuando el donante y receptor son genéticamente distintos, pero de la misma especie.
- Isoinjerto: Cuando el donante y receptor son de la misma especie y genéticamente idénticos, por ejemplo, gemelos homocigóticos.
- Xenoinjerto: Cuando el donante y receptor son de diferentes especies; por ejemplo, cuando el hueso de cerdo es injertado en un borrego.

Los aloinjertos y xenoinjertos son los más utilizados en la práctica clínica, por lo que las regulaciones establecidas sobre injertos se refieren principalmente a ellos, en particular a los aloinjertos que son los más empleados.

El donante de tejidos puede ser vivo o fallecido tras muerte cardiaca o encefálica. La proporción de tejidos procedentes de donantes fallecidos es mayor que la de donantes vivos, pues los injertos de donantes vivos se pueden obtener solo en cantidades limitadas, mediante un proceso doloroso y prolongado [8]. Los tejidos procedentes de cadáveres tienen ventajas, debido a que evitan el sacrificio de estructuras normales del paciente, posibles infecciones, hospitalización prolongada y se pueden obtener de cualquier tamaño y forma [2, 8, 9]. La selección de donantes de tejidos es muy rigurosa y está regulada por documentos legales en todos los países. En México se realizan alrededor de 10 000 trasplantes anuales de tejido: los más empleados son la córnea [10, 11], seguido de hueso, tendón y piel [10].

#### *Procesamiento de los tejidos para trasplante*

A diferencia de los órganos que se deben de trasplantar en cuestión de horas, a partir de su toma en el donador, los tejidos pueden ser extraídos y conservados durante largo tiempo antes de ser trasplantados. Esto permite realizar un grupo de acciones que garanticen su empleo seguro. El manejo de tejidos para trasplantes comprende tres etapas: procuración, proceso y evaluación [2, 7, 8, 12].

La *procuración* se realiza en el quirófano mediante técnicas estériles, después que el potencial donante cumple con todos los requisitos establecidos en las regulaciones. Si el donante es un cadáver, la extracción se realiza dentro de las 24 horas posteriores al deceso, luego de una rigurosa exploración completa del cuerpo para buscar signos que pudieran contraindicar la donación [2, 7].

El *proceso*, después de extraído el tejido, es lavado y desinfectado para eliminar elementos celulares no deseables y reducir la contaminación microbiana [7, 13]. Estos procesos están normalizados según el tipo de tejido; incluye lavado con agua,

detergentes y soluciones desinfectantes a diferentes concentraciones, bajo agitación o en baño ultrasónico a diferentes tiempos [13, 14, 15]. Para mantener la viabilidad, después de lavado y desinfectado, el tejido se mantiene hasta la siguiente etapa a 4 °C, y en algunos casos se mantienen en solución de pH fisiológico que contiene nutrientes esenciales y antibióticos [14, 15].

La *evaluación* debe realizarse en el tiempo más cercano posible a la extracción. Se toman muestras en cantidad suficiente y, de acuerdo con el tipo de tejido, se realiza un exhaustivo panel de ensayos microbiológicos y serológicos, cuyo alcance depende del tipo de tejido y su posterior uso. En el caso de los tejidos músculo-esqueléticos, se analizan también las propiedades biomecánicas [2, 16]. Todos los análisis se realizan de acuerdo con procedimientos establecidos.

La procuración y evaluación de los tejidos para trasplante se efectúan en condiciones asépticas; sin embargo, esto no garantiza que el tejido esté libre de contaminación. El tejido puede estar contaminado desde antes de su extracción, debido a una infección oculta en el donante o a invasión *post-mortem* de alguna bacteria desde el tracto gastrointestinal [2, 17]. Por otro lado, el proceso de extracción no elimina toda la sangre, lípidos y otros elementos celulares que pueden albergar patógenos [2], por lo que la esterilización es imprescindible para evitar infecciones en el receptor.

#### *La esterilización. Generalidades*

La esterilización es el proceso de destrucción o remoción completa de todas las formas de vida microbiana (bacterias, hongos y virus), patógenas o no, incluyendo las esporas y los priones. Es el nivel más alto de seguridad de destrucción de microorganismos o de sus formas de resistencia. Un producto se considera estéril cuando la probabilidad de que contenga un microorganismo, en forma activa o latente (nivel de garantía de esterilidad, SAL por sus siglas en inglés), es igual o menor a  $1 \times 10^{-6}$  microorganismos [7, 17, 18, 19].

La esterilización se lleva a cabo por diversos métodos físicos y químicos cuya utilización depende de la *naturaleza*; el *volumen* y *uso posterior* del material a esterilizar; su *sensibilidad* al agente esterilizante; y la *penetrabilidad* del agente esterilizante en el material. No existe un método ideal de esterilización. En la Tabla 1 se resumen los métodos generales de esterilización más utilizados.

Tabla 1. Métodos de esterilización más utilizados en la actualidad

<i>Método</i>	<i>Tipo</i>	<i>Mecanismo de acción sobre los microorganismos</i>	<i>Desventajas</i>
Físico	Calor húmedo	Desnaturaliza las proteínas por coagulación, provoca ruptura de ADN y ARN y pérdida de material de bajo peso molecular	No elimina pirógenos
	Calor seco	Deshidrata las células y oxida los componentes celulares	Ciclos largos Difícil de certificar
	Radiación ionizante	Inhibe la división celular por producción de radicales libres que dañan a los ácidos nucleicos y otros componentes	Son instalaciones complejas que requieren medidas estrictas de seguridad
	Radiación no ionizante	Modifica las proteínas y ácidos nucleicos induciendo muerte celular	Poco poder de penetración
	Filtración	Impide el paso de los microorganismos de un ambiente a otro	El material para filtrar debe estar libre de material particulado
	Ultrasonido	Desnaturaliza las proteínas y desintegra las bacterias	Requiere mucho tiempo de operación
Químico	Gas	Produce reacciones de alquilación u oxidación de los componentes celulares	Exceptuando al ozono, se trata de gases tóxicos y se necesita instalaciones que requieren medidas estrictas de seguridad
	Plasma	Generación de radicales libres y otras especies microbicidas muy activas	Irritante Poco poder de penetración Requiere envases especiales
	Líquido	Produce reacciones químicas que dañan los componentes celulares	Difícil de controlar Requiere de ciclos muy largos Posibilidad de recontaminación

Elaboración propia [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26].

## Métodos físicos

### *Calor*

El calor (húmedo o seco) es el método principal de esterilización, siempre que el material a esterilizar no sea termolábil. El más utilizado por su efectividad es el calor húmedo a presión que emplea temperaturas superiores a 120 °C, humedad y presión durante un tiempo corto de 15 a 30 min [18, 20]. Es no tóxico, de bajo costo, no contamina el ambiente, fácil de controlar y certificar,

por lo que se considera el estándar de oro de la esterilización. Cuando el material no soporta el calor húmedo o no es capaz de penetrarlo, se emplea el calor seco, cuyos ciclos de exposición dependen de la temperatura, aunque generalmente se utilizan 160 °C durante 2 h. El método es lento e irregular [18, 21].

#### *Radiación ionizante*

Es una alternativa empleada para materiales que son afectados por el calor. Se emplea radiación ionizante ( $\beta$ ,  $\gamma$ ) y rayos X (procedentes de un acelerador de electrones) [18, 19, 22]. La más utilizada es la radiación  $\gamma$  proveniente de fuentes de  $^{60}\text{Co}$  o  $^{137}\text{Cs}$ , aunque también se emplean aceleradores de electrones (e-beam), donde los electrones acelerados interactúan con los materiales y los ionizan.

#### *No ionizante*

La radiación UV provoca modificaciones químicas en los ácidos nucleicos y las proteínas de los microorganismos, ocasionando mutaciones que inducen a la muerte. Aunque menos eficaz que las radiaciones ionizantes, se utiliza en la desinfección de aire, aguas y superficies de las zonas de trabajo [19, 23]. Entre sus posibles ventajas están: (a) ciclos de esterilización muy cortos, (b) bajo consumo de energía, (c) no produce residuos tóxicos.

#### *Filtración*

Es el método recomendado para soluciones que se descomponen con el calor. Se utiliza un filtro de tamaño adecuado que retiene en su superficie todos los microorganismos presentes [18].

#### *Ultrasonido*

Emplea las vibraciones mecánicas longitudinales de frecuencias, que oscilan entre 10 000 y 15 000 vibraciones por segundo e incluso mayores, para desnaturalizar las proteínas y desintegrar las bacterias [23].

#### Métodos químicos

Se basan en la propiedad que tienen algunas sustancias de promover una o más reacciones químicas capaces de dañar los componentes celulares de los

microorganismos. Las sustancias que se utilizan pueden estar en estado gaseoso, líquido o plasma. Se recomienda solo cuando no es posible utilizar otros métodos [18, 19, 23]. Los tiempos de almacenamiento del material esterilizado por métodos químicos suelen ser cortos.

### *Gas*

Se utilizan principalmente dos agentes alquilantes —óxido de etileno ( $C_2H_4O$ ) y formaldehído ( $CH_2O$ )— y un agente oxidante —gas ozono—. El  $C_2H_4O$  es un gas incoloro a temperatura ambiente, altamente inflamable en presencia de aire, potencialmente explosivo, tóxico, carcinogénico y teratogénico, por lo que su empleo exige estrictas medidas de seguridad [18, 19, 24]. Se mezcla fácilmente con agua en cualquier proporción y forma etilenglicol. Mezclado con diluyentes inertes, como el  $CO_2$ , se usa para la esterilización de material termosensible y de lúmenes pequeños como catéteres, jeringas desechables, sondas e instrumental endoscópico [24, 25]. Tiene un alto poder esterilizante sobre virus, bacterias y hongos, pero no elimina priones [25]. Debido a su escasa penetrabilidad, los ciclos de esterilización son largos (90 minutos) y requieren posterior aireación (10-12 h) para eliminar los residuos tóxicos [24].

El  $CH_2O$  es un gas incoloro de fuerte olor, altamente tóxico y se sospecha que es carcinogénico y mutagénico. Inactiva los microorganismos por alquilación de los grupos  $-SH$  y  $-NH_2$  de las proteínas y del anillo nitrogenado de bases púricas, lo que altera la síntesis de los ácidos nucleicos [19, 23]. Se utiliza junto con vapor de agua para potenciar su efecto esterilizante. Tampoco elimina priones. Su uso no está permitido en Estados Unidos [19].

El ozono es un gas azulado de olor fuerte más pesado que el aire. Es el mayor oxidante conocido después del flúor. La oxidación que provoca en las membranas celulares de los microorganismos dispersa y destruye el citoplasma en pocos minutos. La esterilización por ozono es rápida, no deja residuos, es amigable con el medio ambiente y de bajo costo [26].

### *Plasma*

En este método el  $H_2O_2$  en solución acuosa al 58% [19, 23] se convierte en una nube de plasma mediante radiofrecuencia inducida por un campo eléctrico o magnético. La nube de plasma está formada por iones, electrones y partículas atómicas neutras que reaccionan con las membranas celulares, las enzimas y

los ácidos nucleicos interrumpiendo las funciones vitales de los microorganismos [19]. No elimina priones.

### *Líquido*

Consiste en sumergir el dispositivo a esterilizar en la solución química de la sustancia esterilizante para inducir la reacción deseada. Se utiliza una amplia variedad de sustancias, aunque las de mayor uso son ácido peracético, glutaraldehído, peróxido de hidrógeno y mezclas de ellos [19, 23].

### *Métodos de esterilización de tejidos biológicos para trasplantes*

Los principales requisitos que debe cumplir un tejido para ser trasplantado son esterilidad, antigenicidad reducida y conservación de sus propiedades biológicas y biomecánicas [7]. La esterilidad es esencial para evitar infecciones en el receptor.

Se han reportado infecciones bacterianas, fatales y no fatales, provocadas por tejidos procedentes de cadáveres y por membranas amnióticas y huesos procedentes de donantes vivos [2, 7, 9, 27, 28, 29, 30]. La contaminación microbiana puede tener lugar en cualquiera de las etapas del procesamiento del tejido, desde la procuración hasta la aplicación clínica, por lo que para la seguridad y éxito del trasplante, es extremadamente importante la selección de un método efectivo de esterilización que evite la contaminación microbiana sin provocar cambios indeseables en las propiedades del tejido.

En la esterilización de tejidos hay que considerar dos tratamientos. El primero (desinfección) consiste en la exposición al agente desinfectante durante unos pocos minutos ( $< 20$  min) y se realiza durante el proceso de extracción. La desinfección no extermina las esporas<sup>19,31</sup> ni garantiza un SAL de  $10^{-6}$ , pero contribuye a que la esterilización final sea menos agresiva [30]. Para la desinfección, se emplean soluciones antisépticas y mezclas de antibióticos y antimicóticos [12, 31, 32]. Las soluciones antisépticas más empleadas son: alcohol (etanol al 70% o alcohol isopropílico al 20%) [12, 19, 33, 34, 35], glutaraldehído al 2.4% [19, 32] y glicerina a diferentes concentraciones [12, 15, 19, 32, 36]. Las dos últimas se utilizan también para el procesamiento de algunos tejidos, pero a mayores concentraciones y tiempos de exposición [19, 32, 33, 36, 37, 38].

Los antibióticos más usados incluyen penicilina, estreptomina, cefoxitina, vancomicina, ampicilina, ceftazidima, kanamicina y gentamicina, en tanto que los antimicóticos de mayor empleo son nistatina, ampicilina, polimicina B o



anfotericina B [12, 30, 33, 39, 40]. Estos productos se mezclan en distintas proporciones dependiendo del tejido. Las mezclas de antibióticos/antimicóticos son consideradas como los desinfectantes de tejidos para trasplantes más eficaces [33], pues las soluciones alcohólicas no inactivan las esporas y el alcohol isopropílico no inactiva virus hidrofílicos [19].

La inmersión en etanol al 70%, durante 5–12 min, fue muy utilizada al inicio de los primeros métodos para esterilizar tejidos, en particular junto con otras soluciones como acetona [34] o iodopovidona [8]. El tiempo de inmersión y el tratamiento posterior dependen del tipo de tejido. Sin embargo, este método ya no es utilizado en el procesamiento de tejidos.

El glutaraldehído al 2.4% en medio básico (pH 7.5 – 8.5) es un agente desinfectante y esterilizante de amplio espectro. Aniquila hongos, virus, bacterias y esporas [19]. En medio ácido no es esporicida. Se utiliza desde hace varias décadas en la desinfección de tejidos [41, 42]. Su mayor ventaja consiste en que el tejido tratado por este método mantiene sus características biológicas y biomecánicas, por lo que se utiliza ampliamente para desinfectar y preservar tejidos por períodos cortos [42], ya sea solo o combinado con otros productos como fenol, peróxido de hidrógeno o ácido peracético [19].

Aunque la glicerina (glicerol) es capaz de inactivar microorganismos, en particular virus [32], se utiliza relativamente poco como desinfectante para tejidos. Su alto poder antiséptico se basa en la deshidratación que causa en los tejidos, pues sustituye la mayor parte del agua intracelular sin alterar la concentración celular de iones [36, 42]; sin embargo, se emplea para la preservación de tejidos a temperatura ambiente, en particular huesos y tejidos blandos [12, 15, 33, 36, 38], pues evita el crecimiento bacteriano y fúngico durante largos períodos [15, 36, 46] sin dañar la integridad celular, la textura y la elasticidad del tejido [15, 32, 37, 42]. En el caso de piel se reportan resultados superiores a la criopreservación [36].

El segundo tratamiento en la esterilización de tejidos (esterilización final), forma parte del procesamiento de preservación. Los métodos más utilizados para la esterilización (con un SAL  $10^{-6}$ ) de tejidos en trasplantes después de la desinfección son: esterilización química, calor húmedo, plasma, CO<sub>2</sub> supercrítico, combinaciones de ellos y radioesterilización (Tabla 2), aunque no todos están aprobados por las agencias reguladoras.

### *Métodos químicos*

Después de la radioesterilización, los métodos químicos son los más empleados en la esterilización de tejidos para trasplantes. Estos métodos presentan dos grandes problemas: (a) no todos los líquidos y gases tienen una adecuada penetración tisular; (b) el tejido músculo-esquelético generalmente presenta una alta carga microbiana, por lo que la esterilización requiere tiempos muy largos, que pueden afectar sus propiedades biológicas [8].

En estado gaseoso se utiliza óxido de etileno (OE), en estado líquido se emplean combinaciones de ácido peracético y soluciones desinfectantes similares a las que se usan en el proceso de desinfección, pero en mayores concentraciones y tiempos de tratamiento.

### *Óxido de etileno*

El  $C_2H_4O$  gaseoso (OE) fue uno de los primeros métodos que se utilizó para esterilizar injertos de huesos y tejidos [2, 7, 17]. Se usa mezclado con otros gases como  $CO_2$  y freón [2] para disminuir su inflamabilidad. Este compuesto produce reacciones de alquilación que dañan los componentes celulares de los microorganismos como los ácidos nucleicos y las proteínas funcionales, incluyendo las enzimas [25]. Afecta el metabolismo celular normal y la capacidad de reproducción de los microorganismos, la adición de grupos alquilo a los grupos  $-SH$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  y  $-COOH$  del ADN, ARN y las proteínas de los microorganismos [25]. La esterilización con OE tiene la ventaja de que se realiza a bajas temperaturas. En los casos de tejidos para trasplante se recomienda solo en aquellos casos en que no puedan utilizarse otros métodos de esterilización [35], pues la clorhidrina de etileno y el etilenglicol que se producen durante el proceso influyen negativamente en la respuesta celular del tejido al ser trasplantado [7, 17, 27, 36, 43, 44]. Un ejemplo es la rótula, ya que cuando se esteriliza con OE puede producir sinovitis crónica en el receptor [2, 45]. Aunque muchos bancos de tejidos no recomiendan su uso [7, 32], en otros se emplea con regularidad para esterilizar injertos de piel, válvulas cardíacas, tejido óseo esponjoso y tendones [2, 46, 47].

### *Ácido peracético y sus combinaciones*

El ácido peracético (PAA) es un desinfectante seguro (se considera derivado del peróxido de hidrógeno), pues los productos de su descomposición son  $H_2O$ ,  $O_2$

y CO<sub>2</sub>. Aunque su mecanismo de acción no está completamente entendido, se piensa que desnaturaliza las proteínas, altera la permeabilidad de la pared celular y oxida los enlaces -SH y -S en las proteínas y las enzimas [19, 36]. En concentraciones de 0.2% - 0.35%, es un potente agente esterilizante que elimina virus, bacterias y esporas [32]. Se ha utilizado durante mucho tiempo para la esterilización de tejidos colagenosos, huesos y válvulas cardiacas [13, 27, 32]. Su eficacia es comparable a la radioesterilización [48] y superior a la eficacia del glutaraldehído o del OE [32, 36, 49]. Se ha utilizado en combinaciones con agua, peróxido de hidrógeno y alcohol para la esterilización de tejido óseo [13, 31] y en combinación con glicerina para la esterilización de piel [32]. La mezcla ácido peracético 35% + etanol 95% (PAAE) [48] es muy eficaz para esterilizar aloinjertos de piel en tiempos relativamente cortos (30 min - 4 h, dependiendo del tejido y la carga microbiana inicial) con mínimos cambios estructurales. Si el proceso se realiza al vacío, 10 min de inmersión son suficientes para lograr un SAL de 10<sup>-6</sup> sin efectos sobre la microestructura del tejido. Se considera el mejor esterilizante por inmersión [31].

La mezcla PAAE se ha utilizado con éxito en combinación con bajas dosis de radiación  $\gamma$  para esterilizar tendones, ya que este tejido puede ser afectado por dosis altas de radiación gamma [45].

#### *Proceso biocleanse*

Es un sistema de esterilización que expone el tejido a una variedad de soluciones químicas que incluyen peróxido de hidrógeno e isopropanol. El tejido se sumerge en una cámara sellada y se expone a los diferentes solventes en varios ciclos de vacío y presión [31, 50, 51]. El proceso elimina virus, bacterias, hongos y esporas con gran efectividad [51]. Se utiliza con éxito para la esterilización de huesos, tendones y tejido blando [31, 50, 51].

#### *Calor húmedo*

El calor húmedo se ha utilizado para la esterilización de huesos [52, 53], pues en otros tejidos no resulta adecuado. Con el fin de evitar daños estructurales, algunos autores utilizan el denominado método de esterilización instantánea (*flash sterilization*), que consiste en esterilizar el hueso, sin envolverlo, durante un tiempo mínimo (<10 min) [52]. El método, sin embargo, se recomienda solo para huesos en forma de chips o en polvo, ya que las temperaturas intraóseas que se alcanzan son insuficientes para esterilizar huesos grandes [54], lo que

puede conducir a resultados desfavorables post trasplante. Los huesos grandes requieren mayor energía térmica y mayor tiempo de exposición. La principal desventaja del calor es que desnaturaliza las proteínas, como el colágeno, y no es adecuado para los tejidos blandos [36].

### *CO<sub>2</sub> supercrítico (CO<sub>2(sc)</sub>)*

La tecnología de fluidos supercríticos (presión y temperatura por encima del punto crítico) es un método que ha ido cobrando interés para la esterilización de materiales biomédicos, incluidos los tejidos para trasplantes [55, 56, 57, 58]. Los fluidos supercríticos se caracterizan por tener propiedades intermedias entre líquidos y gases. Las condiciones supercríticas del CO<sub>2</sub> se logran fácilmente ( $P_c \text{ CO}_2 = 7.30 \text{ MPa}$ ;  $T_c \text{ CO}_2 = 31.1^\circ\text{C}$ ), lo que unido a su inocuidad, no inflamabilidad y bajo costo lo convierten en una tecnología muy prometedora. El CO<sub>2(sc)</sub> tiene una excelente permeabilidad [56, 58], no forma productos tóxicos ni radicales libres que puedan alterar las propiedades estructurales y biomecánicas de los tejidos [55, 57, 58, 59, 60] y puede usarse en ciclos repetidos de esterilización [58]. Para evitar la formación posterior de esporas, el CO<sub>2(sc)</sub> se utiliza en combinación con otros solventes esterilizantes como ácido acético, ácido trifluoroacético y peróxido de hidrógeno, los cuales mejoran su penetración a través de las membranas celulares y su capacidad para inactivar microorganismos [58, 59].

El proceso de esterilización con CO<sub>2(sc)</sub> consiste en bombear el CO<sub>2</sub> a una cámara de alta presión, donde se encuentra el material a esterilizar. La temperatura, el tiempo de duración y la presión aplicada dependen del tipo de tejido [58]. Después del tiempo de esterilización establecido, el CO<sub>2(sc)</sub> se ventila durante el paso de despresurización. Todo el proceso es automático.

La esterilización mediante CO<sub>2(sc)</sub> aún no está aprobada por las agencias reguladoras. Existen controversias acerca del mecanismo de esterilización de los diferentes tipos de microorganismos, así como de su influencia en el comportamiento posterior de los tejidos a trasplantar [58]. Muchos investigadores han publicado resultados prometedores que demuestran que los tejidos esterilizados con CO<sub>2(sc)</sub> presentan solo cambios mínimos en sus características estructurales y biológicas [57, 61, 62, 63]. En el caso de las válvulas cardíacas, por ejemplo, la esterilización con CO<sub>2(sc)</sub>, utilizando como aditivos PAA y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de agua, es el único método que logra un SAL de 10<sup>-6</sup> sin producir ninguna afectación en sus propiedades biológicas [63].

Aunque la esterilización es el proceso más indicado para eliminar los microorganismos de los tejidos que se usan en trasplantes, en ocasiones, no es posible utilizar ninguno de los métodos descritos [2]. En tales casos, después de la desinfección inicial, se utilizan diferentes métodos de preservación del tejido. Entre los más citados se encuentran la inmersión en diferentes soluciones [14, 30] y la criopreservación [8, 12, 31, 32, 33, 40, 42].

Tabla 2. Métodos de esterilización de tejidos para trasplante

<i>Método</i>	<i>Tejido</i>	<i>Referencia</i>
Radiación $\gamma$	Amnios, huesos, cartílagos, tendones, válvulas cardiacas, córneas, piel, dermis, <i>fascia lata</i> , ligamentos	5,8,9,14,16,17,28,31,33,34,64,65,66,67
Electrones acelerados	Tejido musculoesquelético, membranas cardiacas, piel, tendones	9,12,47
Rayos X	Segmentos de membrana	12
Óxido de etileno	Huesos, tejido cutáneo, membrana amniótica, tejido musculoesquelético	2,7,927,31,36,46,65,68
Biocleanse	Tejido musculoesquelético	31,51,52
Ácido peracético y mezclas con otros desinfectantes	Válvulas cardiacas, arterias, venas, huesos, tendones, piel, musculoesquelético	13,14,27,31,32,33,36,45,48,69
Calor húmedo	Huesos, cartílagos, tendones	31,52,54,55,69
CO <sub>2</sub> supercrítico	Piel, válvulas cardiacas, membrana amniótica, huesos	55,56,57,58,59,61,62,63,70

Elaboración propia.

### *Radioesterilización*

La radioesterilización es el método más simple y confiable de esterilización de tejidos [9, 16, 17, 34, 47]. Se basa en la habilidad de la radiación ionizante para destruir los microorganismos, debido al daño estructural que la radiación induce en el ADN, inhibiendo su síntesis y causando errores en la síntesis de proteínas celulares que conducen a la muerte celular [9, 17]. A esto se añade que las células tienen alto porcentaje de agua. Los radicales libres que se producen a causa de la radiólisis del agua celular, también dañan las moléculas biológicas e inactivan la reproducción celular, por lo que el microorganismo muere [9, 17]. Entre sus

ventajas están un mínimo efecto térmico; ausencia de residuos tóxicos y radiactivos; alta capacidad de penetración tanto de tejidos blandos como duros, por lo que se esteriliza en su empaque final; fácil de validar y certificar. El producto irradiado puede emplearse inmediatamente después de concluida la irradiación o almacenarse durante largos periodos hasta por 5 años, antes de su aplicación clínica [9, 16, 17, 64].

Las radiaciones ionizantes más empleadas en esterilización de tejidos son la radiación  $\gamma$ , proveniente de fuentes encapsuladas de  $^{60}\text{Co}$  o  $^{137}\text{Cs}$ , y los electrones de alta energía, procedentes de aceleradores de partículas [9, 17, 47, 68]. Las fuentes encapsuladas de  $^{60}\text{Co}$  son las de uso más frecuente. Existen irradiadores comerciales de  $^{60}\text{Co}$  de diferentes tamaños, muy versátiles para este propósito. El  $^{60}\text{Co}$  es un radionúclido que se desintegra por radiación  $\beta$  a  $^{60}\text{Ni}$ , el cual emite radiación  $\gamma$  con energías de 1.17 y 1.33 MeV ideales para la esterilización. Por su parte, el  $^{137}\text{Cs}$  se desintegra a  $^{137\text{m}}\text{Ba}$ , el cual emite radiación  $\gamma$  de 0.67 MeV. Las fuentes de  $^{137}\text{Cs}$  se utilizan en menor proporción que las fuentes de  $^{60}\text{Co}$ . Como la radiación  $\gamma$  no es materia, tiene un alto poder de penetración y permite esterilizar los tejidos en su empaque final, lo que posibilita mantener el producto estéril hasta su uso. Puede llegar a eliminar virus, bacterias, hongos y esporas, dependiendo de la dosis aplicada.

Los aceleradores de partículas utilizan electrones de 5-10 MeV de energía como agentes esterilizantes [9, 17, 47, 68]. Su mayor ventaja con relación a la irradiación con fuentes  $\gamma$  consiste en la posibilidad de obtener mayores dosis con menores tiempos de irradiación, por lo que se puede radioesterilizar más producto [9, 17, 47, 68]. Sin embargo, debido a que el poder de penetración de los electrones es mucho menor que el de la radiación  $\gamma$ , la dosis es menos uniforme [9, 17], lo que constituye una desventaja.

Cuando los electrones acelerados en un acelerador interactúan con determinados núcleos pesados, se produce un fenómeno denominado radiación X de frenado. Estos rayos X de alta energía, también se emplean para la radioesterilización de tejidos. Su ventaja principal es que la dosis aplicada es mucho más uniforme que en el caso de la radiación  $\gamma$  y los haces de electrones [9, 17]. La esterilización por rayos X se considera un híbrido entre la esterilización por radiación  $\gamma$  y por electrones acelerados [68].

El principio de esterilización por radiaciones ionizantes radica en la alta sensibilidad de los sistemas biológicos a estas radiaciones. Sin embargo, la energía que la radiación ionizante deposita en las células es tan elevada y localizada,

que las uniones químicas de las estructuras moleculares de los componentes celulares se pueden romper y reconfigurar produciendo cambios estructurales en el tejido [17, 66]. Estos cambios estructurales conducen a alteraciones biológicas y mecánicas [9, 17, 47] que constituyen una de las principales desventajas de la esterilización por radiación ionizante, dependiendo de la dosis y tipo de tejido.

La respuesta a la radiación difiere de un tejido a otro. Los tejidos están compuestos por proporciones diferentes de colágeno, elastina, proteoglicanos y otras proteínas que tienen diferente respuesta a la radiación [17]; por ejemplo, mientras que las arterias, las venas y los huesos presentan mayor radioresistencia, algunos tendones y ligamentos pueden dañarse con dosis mayores a 25 kGy, aunque también influye la edad del donante de tejidos [17]. Dosis de radiación muy altas pueden dañar la mayoría de los cartílagos, deteriorar los tejidos osteoblásticos y formar sustancia avascular parecida a un hueso a partir de los cartílagos [17]. Antes de someter un tejido a radioesterilización se recomienda, por tanto, ensayar el efecto de la radiación sobre su viabilidad [71] para comprobar que no se alteren de manera significativa las características biomédicas [7, 9, 17, 34].

La cantidad de energía que se absorbe por unidad de masa de un producto irradiado se denomina dosis absorbida, cuya unidad es el Gy. Un Gy se define como la absorción de 1 Joule de energía de radiación por kg de masa (Joule/kg) [17]. Es independiente de cualquier material. La dosis estándar de radioesterilización está entre 25 y 30 kGy [5, 9, 17, 22, 71]. Esta dosis elimina bacterias, hongos y esporas [5, 8, 9, 22, 71]. Sin embargo, se ha comprobado que en determinadas condiciones es insuficiente para eliminar todos los microorganismos presentes en un tejido [5]. Por otro lado, en algunos tejidos, como el amnios, se recomienda emplear dosis inferiores a 20 kGy para evitar contracción de la membrana basal, fragmentación de la capa fibrosa y disolución de los núcleos de los fibroblastos [68]. Las normas internacionales de esterilización por radiación recomiendan determinar previamente la carga microbiana del material a esterilizar y, de acuerdo con el resultado, definir la dosis adecuada a irradiar [9, 22, 28, 71]. Por esta razón, aunque la dosis estándar de esterilización es 25 kGy la mayoría de los bancos de tejidos utilizan dosis esterilizantes entre 15-35 kGy [7, 31, 45]. Estas dosis garantizan la viabilidad de los tejidos desde el punto de vista físico y biológico [22, 71].

Las principales desventajas de la radioesterilización son: (a) el alto costo de las instalaciones; (b) estrictas medidas de seguridad radiológica; (c) pérdida de viabilidad del tejido debido a altas dosis [7, 32, 58].

La esterilidad de los tejidos para trasplantes se determina de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [72]. Según esta se deben sembrar, como mínimo, dos muestras del tejido esterilizado en medio líquido de tioglicolato para evaluar crecimiento anaerobio. Paralelamente, el crecimiento aerobio en condiciones controladas se evalúa al sembrar dos muestras del mismo tejido en caldo de soya-tripsicaseína. Si durante 15 días no hay evidencia de crecimiento de algún tipo, el lote procesado se considerará estéril.

## Conclusiones

No existe un método óptimo de esterilización de tejidos para trasplantes. Todos los métodos presentan un compromiso entre la seguridad y las propiedades biológicas del tejido, pues cada uno incide de manera diferente en las propiedades biológicas y fisicoquímicas. La experiencia de los bancos de tejidos difiere de unos a otros, por lo que cada entidad debe establecer y validar sus propios procesos. La radioesterilización es actualmente el método más utilizado, seguido de los métodos químicos líquidos. El incremento constante de la demanda de tejidos para trasplantes motiva la búsqueda de nuevas alternativas. Una de las más prometedoras es la esterilización con  $\text{CO}_2(\text{sc})$ , sin embargo, este método se encuentra aún en fase de desarrollo.

## Fuentes de información

1. Iglesias MM, González CAM, González CMA, de Rienzo MB, Barrera GG, López MA *et al.* Los trasplantes regresan a sus orígenes. A propósito del trasplante de tejidos compuestos [Internet]. 2013; *Cir Plást* 23[2]: 1156-120. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47360>
2. Vangsness CT, García IA, Mills CR, Kainer MA, Roberts MR, Moore TM. Allograft Transplantation in the Knee: Tissue Regulation, Procurement, Processing, and Sterilization [Internet]. 2003 [citado el 12 de abril de 2021]; *Am J Sports Med.* 31[3]:3474-481. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/03635465030310032>
3. Linden PK. History of Solid Organ Transplantation and Organ Donation [Internet]. *Crit Care Clin* [Internet]. 2009, 25: 165-184. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.001>



4. Henig I, Zuckerman C. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives [Internet]. *Rambam Maimonides Med J*. 2014 [54: e0028]. Disponible en: DOI. 10.5041/RMMJ.10162
5. Nguyen H, Morgan DAF, Forwood MR. Sterilization of allograft bone: is 25 kGy the gold standard for gamma irradiation? [Internet]. 2007 [citado el 13 de abril de 2021]; *Cell Tissue Banking* 8[2]:81–91. Disponible en: 10.1007/s10561-006-9019-7
6. García CP, Hervé EB, Juliet LC, Turner GE, Arretz VC, Arriagada VJ *et al*. Recomendaciones para el estudio microbiológico de tejidos preservados para implantes [Internet]. 2004 [citado el día 12 de abril de 2021]; *Rev Chil Infect* 21 [2]: 102-116. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182004000200002>
7. Sierra SL, Richmond JC. Overview of Procurement, Processing, and Sterilization of Soft Tissue Allografts for Sports Medicine [Internet]. 2007 [citado el día 13 de abril de 2021]; *Sports Med Arthrosc Rev* 15 [3]:106–113. Disponible en: 10.1097/JSA.0b013e3180dca1fe
8. Calvo R, Figueroa D, Díaz-Ledesma C, Vaisman A, Figueroa F. Aloinjertos óseos y la función del banco de huesos [Internet]. 2011 [citado el día 15 de abril de 2021]; *Rev Med Chile* 139: 660-666. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000500015>
9. Singh R, Singh D, Singh A. Radiation sterilization of tissue allografts: A review [Internet]. 2016 [citado el 15 de abril de 2021]; *World J Radiol* 8[4]: 355-369. Disponible en: 10.4329/wjr.v8.i4.355
10. Gutiérrez-Salgado JE. México, lejos de satisfacer la demanda de trasplantes de órganos y tejidos [Internet]. 2019 [citado el 14 de abril de 2021]; *Boletín UNAM-DGCS-134*, 26 febrero 2019. Disponible en [https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2019\\_134.html](https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2019_134.html)
11. Dib-Kuri A, Aburto-Morales S, Espinosa-Álvarez A, Sánchez-Ramírez O. Trasplantes de órganos y tejidos en México [Internet]. 2005; *Rev Invest Clin* 57 [2]: 163-169. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2005/nn052i.pdf>
12. Calvo-Castro LA, Guerrero-Barrantes M, Ulloa-Fernández A, Portuguez-Barboza R, Centeno-Cerdas C, Rojas-Chaves M. Evaluación de técnicas de procesamiento y almacenamiento de piel cadavérica para bancos de tejidos [Internet]. 2015; *Tecnología en Marcha, Edición especial de Ingeniería de tejidos* 69-82. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/tem/v28s1/0379-3982-tem-28-s1-69.pdf>
13. Haimi S, Vienonen A, Hirn M, Pelto M, Virtanen V, Suuronen R. The effect of chemical cleansing procedures combined with peracetic acideethanol sterilization on biomechanical properties of cortical bone [Internet]. 2008 [citado el día 17

- de abril de 2021]; *Biologicals* 36 [2]:99-104. DOI: 10.1016/j.biologicals.2007.06.001
14. Martínez-Flores F, Sandoval-Zamora H, Machuca-Rodríguez C, Barrera-López A, García-Cavazos R, Mendieta-Villanueva JA. Banco de piel y tejidos: un modelo operativo para la recuperación y preservación de aloinjertos de piel y tejidos. *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2015 [citado el día 19 de abril de 2021]; 84[1]:85-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.06.021>
  15. Samsell B, Softic D, Qin X, McLean J, Sohoni P, Gonzalez K *et al.* Preservation of allograft bone using a glycerol solution: a compilation of original preclinical research [Internet]. 2019 [citado el día 19 de abril de 2021]; *Biomater Res.* 23:5. Disponible en: DOI: 10.1186/s40824-019-0154-1
  16. Mathor MB, Pino ES, Herson MR, Somessari ESR, Silveira CG, Paes HA *et al.* Radiosterilization for tissue Banks. IPEN Radiation Sterilization Center [Internet]. 2004 [citado el día 22 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.ipen.br/portal\\_por/conteudo/institucional/progress\\_report\\_2002\\_2004/PDF/27.pdf](https://www.ipen.br/portal_por/conteudo/institucional/progress_report_2002_2004/PDF/27.pdf)
  17. Yusov N, Hilmi N. Radiation Biology of Tissue Radiosterilization [Internet]. 2014 [citado el día 22 de abril de 2021]; *Comprehensive Biomedical Physics* 1st Ed. Vol. 7: 263-287. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53632-7.00813-3>
  18. USP-43 NF-38 2019. Chapter <1211> Sterilization and Sterility assurance of compendial articles. USP.org
  19. Rutala WA, Weber DJ, HICPAC. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008 Updates 2019 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/>
  20. ISO 17665-1 2006. Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland 2006.
  21. ISO 20857: 2010. Sterilization of health care products- Dry heat- Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland 2010.
  22. ISO 11137-1: 2006. Sterilization of Health Care Products Radiation, Part 1: Requirements for Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland 2006.
  23. Acosta-Gnass SI, Andrade SV. Manual de Esterilización para centros de Salud Oficina Sanitaria Panamericana. 2008. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud Washington, D.C.

24. ISO 11135: 2014 Sterilization of health-care products - Ethylene oxide - Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland 2146.
25. Mendes GCC, Branda TRS, Silva CLM. Ethylene oxide sterilization of medical devices: A review. [Internet]. 2007 [citado el día 25 de abril de 2021]; *Amer J Infect Control* 35[9]: 574-581. Disponible en: 10.1016/j.ajic.2006.10.014
26. Iwamura T, Nagano K, Nogami T, Matsuki N, Kosaka N, Shintani H *et al.* Confirmation of the Serilization Effect Using a High Concentration of Ozone Gas fot the Bio-Cleanroom [Internet]. 2013 [citado el día 10 de mayo del 2021]; *Biocontrol Sci* 18[1]: 9-20. DOI: 10.4265/bio.18.9
27. Scheffler SU, Scherler J, Pruss A, Von Versen R, Weiler A. Biomechanical comparison of human bone-patellar tendon-bone grafts after sterilization with peracetic acid-ethanol [Internet]. 2005 [citado el día 11 de mayo de 2021]; *Cell Tissue Bank* 6[2]: 109-115. Disponible en: 10.1007/s10561-004-6403-z
28. Baker TF, Ronholdt ChJ, Bogdansky S. Validating a low dose gamma irradiation process for sterilizing allografts using ISO 11137 Method 2B [Internet]. 2005 [citado el día 27 de abril de 2021]; *Cell and Tissue Banking* 2005 6:271-275. Disponible en: DOI: 10.1007/s10561-005-7364-6
29. Eastlund T. Bacterial infection transmitted by human tissue allograft transplantation [Internet]. 2006 [citado el día 27 de abril de 2021]; *Cell Tissue Bank* 7:147-166. Disponible en: DOI: 10.1007/s10561-006-0003-z
30. Germain M, Strong DM, Dowling G, Mohr J, Duong A, Garibaldi A *et al.* Disinfection of human cardiac valve allografts in tissue banking: systematic review report [Internet]. 2016 [citado el día 2 de mayo de 2021]; *Cell Tissue Bank* 17[4]: 593-601. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10561-016-9570-9>
31. Mohr J, Germain M, Winters M, Fraser S, Duong A, Garibaldi A *et al.* Disinfection of human musculoskeletal allografts in tissue banking: a systematic review [Internet]. 2016 [citado el día 2 de mayo de 2021]; *Cell Tissue Bank* 17[4]: 573-584. Disponible en: DOI: 10.1007/s10561-016-9584-3
32. Lomas RJ, Cruse-Sawyer JE, Simpson C, Ingham E, Bojar R, Kearney JN. Assessment of the biological properties of human split skin allografts disinfected with peracetic acid and preserved in glycerol [Internet]. 2003 [citado el día 15 de mayo de 2021]; *Burns* 29: 515-525. Disponible en: DOI: 10.1016/S0305-4179[03]00137-2
33. Johnston C, Callum J, Mohr J, Duong A, Garibaldi A, Simunovic N *et al.* Disinfection of human skin allografts in tissue banking: a systematic review report [Internet]. 2016 [citado el día 2 de mayo de 2021]; *Cell Tissue Bank* 17[4]: 585-592. Disponible en: DOI: 10.1007/s10561-016-9569-2

34. Camacho HV, Chacón SMF, Chinchilla UC, Ureña GJ, Rojas BML. Esterilización de tejidos celulares [Internet]. 2019 [citado el día 5 de mayo de 2021]; *Ciencia y Salud* 3[1]:16-17. Disponible en: <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v3i1.15>
35. Łopianiak I, Butruk-Raszeja BA. Evaluation of Sterilization/Disinfection Methods of Fibrous Polyurethane Scaffolds Designed for Tissue Engineering Applications [Internet]. 2020 [citado el día 5 de mayo de 2021]; *Int. J. Mol. Sci.* 21[21]: 8092. Disponible en: DOI: 10.3390/ijms21218092
36. Huang Q, Pegg DE, Kearney JN. Banking of non-viable skin allografts using high concentrations of glycerol or propylene glycol [Internet]. 2004 [citado el día 15 de mayo del 2021]; *Cell Tissue Bank* 5: 3-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1023/B:CATB.0000022234.02322.13>
37. Rabelo RE, Tabares GA, Paulo NM, Franco Da Silva LA, Damsceno AD, Andrade MA *et al.* Características físicas e microbiológicas do centro tendíneo difragmático bovino conservado em glicerina a 98% e no glutaraldeído a 4%. [Internet]. 2004; *Ciênc Anim Bras.* 5[4]: 229-38. Disponible en: <https://revistas.ufg.br/vet/article/view/335>
38. Graham RS, Samsell BJ, Proffer A, Moore MA, Vega RA, Sary JM *et al.* Evaluation of glycerol-preserved bone allografts in cervical spine fusion: a prospective, randomized controlled trial [Internet]. 2015 [citado el día 10 de mayo de 2021]; *J Neurosurg Spine* 22:1–10. Disponible en: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2014.9.SPINE131005>
39. Peruzzo AM, Affonso da Costa FD, Abrahão WM. Microbiologic Control in Human Heart Valves [Internet]. 2006 [citado el día 10 de mayo de 2021]; *Arq Bras Cardiol* 87[6]:778-782. Disponible en: DOI: 10.1590/s0066-782x2006001900015
40. Heng WL, Albrecht H, Chiappini P, Lim YP, Manning L. International Heart Valve Bank Survey: A Review of Processing Practices and Activity Outcomes [Internet]. 2013 [citado el día 21 de mayo de 2021]; *J Trasplant* 2013: 163150. Disponible en: DOI: 10.1155/2013/163150
41. Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, Carpentier S, Dubost C. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts [Internet]. 1969. *J Thorac Cardiovasc Surg* 58[4]:467-483. Disponible en: <https://bchcicu.org/wp-content/uploads/2022/02/Valvular-Heterografts.pdf>
42. Trujillo PDY, Zamora RWA, Padilla BMY. Implantes de membranas biológicas en cirugía reconstructiva veterinaria: aspectos básicos y métodos de conservación [Internet]. 2016. *Rev. Med. Vet.* 31:105-120. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmv/n31/n31a11.pdf>

43. Brun M, Pigatto J, Driemeier D, Oliveira L, Beck C, Aguilar E *et al.* Traqueoplastia em cães com pericárdio equino conservado em glicerina por um período de 11 años [Internet]. 2002; Revista da FZVA, Uruguaiana. 9[1]:133-42. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/279654381\\_Traqueoplastia\\_em\\_caes\\_com\\_pericardio\\_equino\\_conservado\\_em\\_glicerina\\_por\\_um\\_periodo\\_de\\_11\\_anos](https://www.researchgate.net/publication/279654381_Traqueoplastia_em_caes_com_pericardio_equino_conservado_em_glicerina_por_um_periodo_de_11_anos)
44. Binnet MS, Akan B, Kaya A. Lyophilised medial meniscus transplantations in ACL-deficient knees: a 19-year follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2012 [citado el día 12 de mayo de 2021]; 20:109–113. Disponible en: DOI: 10.1007/s00167-011-1556-3
45. Zhou M, Zhang N, Liu X, Li Y, Zhang Y, Wang X *et al.* Tendon allograft sterilized by peracetic acid/ethanol combined with gamma irradiation [Internet]. 2014 [citado el día 8 de mayo de 2021]; *J Orthop Sci* 19[4]: 627-636. Disponible en: DOI: 10.1007/s00776-014-0556-9
46. Jacas Torné MF, Sánchez Noda EO, García Mesa NR, Piña Ares D. Tejido óseo esponjoso esterilizado con gas óxido de etileno [Internet]. 2012. *Rev Cub Ortoped Traumatol* 26[2]: 143-155. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=40937>
47. Elenes EY, Hunter SA. Soft-tissue allografts terminally sterilized with an electron beam are biomechanically equivalent to aseptic, nonsterilized tendons [Internet]. 2014 [citado el día 20 de mayo de 2021]; *J Bone Joint Surg Am.* 96[16]: 1321-1326. Disponible en: DOI: 10.2106/JBJS.L.00841
48. Phipps A, Vaynshteyn E, Kowalski JB, Ngo MD. Chemical sterilization of allograft dermal tissues [Internet]. 2017 [citado el día 14 de mayo de 2021]; *Cell Tissue Bank* 18[4]:573-584. Disponible en: DOI: 10.1007/s10561-017-9647-0
49. Matuska AM, McFetridge PS. The effect of terminal sterilization on structural and biophysical properties of a decellularized collagen-based scaffold; implications for stem cell adhesion [Internet]. 2014 [citado el día 17 de mayo de 2021]; *J Biomed Mater Res B. Appl Biomater* 103[2]: 397-406. Disponible en: DOI: 10.1002/jbm.b.33213
50. Mroz TE, Lin EL, Summit MC, Bianchi JR, Keesling JE, Roberts M *et al.* Biomechanical analysis of allograft bone treated with a novel tissue sterilization process [Internet]. 2006 [citado el día 17 de mayo de 2021]; *The Spine Journal* 6 [1]:34-39. Disponible en: DOI: 10.1016/j.spinee.2005.10.007
51. Schmizzi A, Wedemeyer M, Odell T, Mahar A, Pedowitz R. Effects of Novel Sterilization Process on Soft Tissue Mechanical Properties for Anterior Cruciate Ligament Repair [Internet]. 2007 [citado el día 17 de mayo de 2021]; *Am J Sports Med.* 35(4):612-616. Disponible en: DOI: 10.1177/0363546506295083

52. Ang ChY, Yew AKS, Tay DKJ, Chia ShL, Yeo SJ, Lo NN *et al.* Reducing allograft contamination and disease transmission: intraosseous temperatures of femoral head allografts during autoclaving [Internet]. 2014 [citado el día 15 de mayo de 2021]; Singapore Med J 55[10]: 526-528. Disponible en: DOI: 10.11622/smedj.2014135
53. Giudice RL, Rizzo G, Centofanti A, Favalaro A, Rizzo D, Cervino R. Steam Sterilization of Equine Bone Block: Morphological and Collagen Analysis [Internet]. 2018 [citado el día 19 de mayo de 2021]; Biomed Res Int 2018: Article ID 9853765, 8 pages. Disponible en: DOI: 10.1155/2018/9853765
54. Böhm P, Stihler J. Intraosseous temperature during autoclaving. J Bone Joint Surg Am [Internet]. 1995; 77[4]: 649-653. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7615615/>
55. Shaw J, Au L, Hull B, Hunter S. Supercritical carbon dioxide sterilization minimally affects human allograft skin morphology and biomechanics [Internet]. 2010 [citado el día 16 de mayo de 2021]; ASME 2010 Summer Bioengineering Conference Parts A and B. Disponible en: DOI: 10.1115/sbc2010-19223
56. García-González CA, Concheiro A, Alarez-Lorenzo C. Processing of Materials for Regenerative Medicine Using Supercritical Fluid Technology [Internet]; Bioconjugate Chemistry. 2015; 26 [7]; 1159-1171. Disponible: DOI: 10.1021/bc5005922
57. Wehmeyer JL, Natesan S, Christy RJ. Development of a Sterile Amniotic Membrane Tissue Graft Using Supercritical Carbon Dioxide [Internet]. Tissue Engineering Part C: Methods, 2015; 21[7]: 649-659. Disponible en: DOI 10.1089/ten.tec.2014.0304
58. Ribeiro N, Soares GC, Santos-Rosales V, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C, García-González CA *et al.* A new era for sterilization based on supercritical CO<sub>2</sub> technology [Internet]; J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2020; 108[2]: 399-428. Disponible en: 10.1002/jbm.b.34398
59. Bernhardt A, Wehrl M, Paul B, Hochmuth T, Schumacher M, Schütz K *et al.* Improved Sterilization of Sensitive Biomaterials with Supercritical Carbon Dioxide at Low Temperature [Internet]. 2015 [citado el día 22 de mayo de 2021]; PLOS ONE 10[6]: e0129205. Disponible en: 10.1371/journal.pone.0129205
60. Dai Z, Ronholm J, Tian Y, Sethi B, Cao X. Sterilization techniques for biodegradable scaffolds in tissue engineering applications [Internet]. 2016 [citado el día 22 de mayo de 2021]; J Tissue Eng 17[7]:2041731416648810. Disponible en: 10.1177/2041731416648810
61. Russell N, Rives A, Pelletier MH, Wang T, Walsh WR. The effect of supercritical carbon dioxide sterilization on the anisotropy of bovine cortical bone [Internet]:

- 2014 [citado el día 22 de mayo de 2021]; Cell Tissue Bank 16[1]: 109-121. Disponible en: 10.1007/s10561-014-9447-8
62. Balestrini JL, Liu A, Gard AL, Huie J, Blatt KMS, Schwan J *et al.* Sterilization of Lung Matrices by Supercritical Carbon Dioxide. [Internet]. 2016 [citado el día 22 de mayo de 2021]; Tissue Eng: Part C: Methods 22[3]: 260-269. Disponible en: 10.1089/ten.tec.2015.0449
63. Hennessy RS, Jana S, Tefft BJ, Helder MR, Young MD, Hennessy RR *et al.* Supercritical Carbon Dioxide–Based Sterilization of Decellularized Heart Valves [Internet]. 2017 [citado el día 21 de mayo de 2021]; JACC: Basic to Translational Science 2[1]: 71-84. Disponible en: 10.1016/j.jacbts.2016.08.009
64. Barrera BL, Otero AI, Rodríguez ND, González RY. Empleo de las Radiaciones Gamma como Método de esterilización en Biomateriales [Internet]. 2005 [citado el día 24 de mayo de 2021]; Revista CENIC Ciencias Químicas, 36 [Especial]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1816/181620511035.pdf>
65. Bienek C, MacKay L, Scott G, Jones A, Lomas R, Kearney JN *et al.* Development of a bacteriophage model system to investigate virus inactivation methods used in the treatment of bone allografts [Internet]. 2007 [citado el día 23 de mayo de 2021]; Cell Tissue Bank 8[2] 115-124. Disponible en: 10.1007/s10561-006-9018-8
66. Luna ZD, Ortega EJ, Zayas MA, Díaz MI. Chips de Hueso Esponjoso Radioesterilizados y su Aplicación Clínica en Artrodesis Vertebral. XXII Congreso Anual de la SNM y LAS/ANS Symposium “Energía Nuclear: factores clave y retos 2011. Los Cabos, Baja California Sur, México, del 7 al 10 de agosto, 2011.
67. Otero AIM, Yi MD, Rodríguez ND, Sánchez NE. Apósitos de membrana amniótica radioesterilizadas: una alternativa factible para el sistema de salud cubano [Internet]. 2015 [citado el día 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.convencionalud2015.sld.cu/index.php/convencionalud/2015/paper/viewPaper/1534>
68. Lambert BJ, Mendelson TA, Craven MD. Radiation and Ethylene Oxide Terminal Sterilization Experiences with Drug Eluting Stent Products [Internet]. 2011 [citado el día 20 de mayo de 2021]; AAPS PharmSciTech, 12[4]:1116-1126. Disponible en: 10.1208/s12249-011-9644-8
69. Rauh J, Despang F, Baas J, Liebers C, Pruss A, Gelinsky M *et al.* Comparative Biomechanical and Microstructural Analysis of Native versus Peracetic Acid-Ethanol Treated Cancellous Bone Graft [Internet]. 2014 [citado el día 18 de mayo de 2021]; Biomed Res Int 2014:784702. Disponible en: 10.1155/2014/784702
70. Soares GC, Learmonth DA, Vallejo MC, Perez Davila S, González P, Sousa RA *et al.* Supercritical CO<sub>2</sub> technology: The next standard sterilization technique?

- [Internet]. 2019 [citado el día 22 de mayo de 2021]; Mater Sci Eng. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.121>
71. IAE STI/PUB/1307. Radiation Sterilization of Tissue Allografts: Requirements for Validation and Routine Control. 2007. A Code of Practice. International Atomic Energy Agency, Austria December 200.
  72. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11<sup>a</sup> ed. 2014. México.