

Centro de Enseñanza Técnica y Superior

Con reconocimiento de validez oficial de estudios del Gobierno del Estado de Baja California según acuerdo de fecha 10 de octubre de 1983



Análisis del impacto del cambio de temperatura del ambiente de refrigeración en la solución de preservación del tejido porcino para válvulas cardíacas

Tesis

para cubrir parcialmente los requisitos necesarios para obtener el grado de
Maestro en Ciencias de la Ingeniería

Presenta:

Eduardo González Gurrola

Director:

Dr. Alejandro Guzmán Ocegueda
Centro de Enseñanza Técnica y Superior (CETYS Universidad)

Tijuana, Baja California, México
Año 2019

Análisis del impacto del cambio de temperatura en el glutaraldehído
Tesis/Proyecto de aplicación para obtener el grado de Maestro en Ciencias
de la Ingeniería

Presenta:

Eduardo González Gurrola

Aprobada por el siguiente Comité

Dr. Alejandro Guzmán Ocegueda

Dra. Xxxxx Xxxxxx Xxxxxx <negritas>

Nombre completo (miembro del comité)

Dr. Xxxxx Xxxxxx Xxxxxx <negritas>

Nombre completo (miembro del comité)

Dr. Xxxxx Xxxxxx Xxxxxx <negritas>

Nombre completo (miembro del comité)

Dra. Xxxxx Xxxxxx Xxxxxx <negritas>

Nombre completo (miembro del comité)

Dr. Ricardo Martínez Soto

Coordinador del Posgrado en Ingeniería e
Innovación

Eduardo Gonzalez Gurrola © 2019

Queda prohibida la reproducción parcial o total de esta obra sin el permiso formal y explícito del autor

Resumen de la tesis que presenta **Eduardo González Gurrola** como requisito parcial para la obtención del grado de Maestro en Ciencias de la Ingeniería

Análisis del impacto del cambio de temperatura del ambiente de refrigeración en la solución de preservación del tejido porcino para válvulas cardíacas

Resumen aprobado por:

Dr. Alejandro Guzmán Ocegueda

La empresa Medtronic México fabrica válvulas para el corazón con tejido porcino y bovino las cuales son uno de los productos con mayor demanda y delicados de la empresa, con el objetivo de mantener la integridad y frescura del tejido este es refrigerado entre los 3.5 y 8.5 grados Celsius y sumergido en glutaraldehído el cual es una solución capaz de obtener diferentes propiedades dependiendo de su temperatura, los usos principales de esta solución en Medtronic es prevenir el crecimiento de agentes microbianos en el tejido y la esterilización de válvulas.

El sistema de calidad de la empresa actualmente monitorea la temperatura del ambiente de refrigeración constantemente, estos registros son utilizados para conocer la temperatura a la cual ha estado sometido el tejido durante los periodos de refrigeración, es importante para el sistema de calidad conservar el tejido y el glutaraldehído con una temperatura por encima de los dos grados debido a la cristalización del glutaraldehído en esta temperatura lo que compromete la integridad de tejido, actualmente el sistema de calidad considera a la temperatura del ambiente del equipo de refrigeración como simultánea a la temperatura de los materiales almacenados dentro de este, debido a esto cuando el ambiente sufre un cambio repentino de temperatura y este es registrado en los datos la empresa provocando pérdidas en material el cual impacta no solo al inventario sino al área de producción al generar tiempos muertos en los siguientes procesos.

El objetivo de este estudio es demostrar la inexistencia de simultaneidad entre la temperatura del ambiente y el glutaraldehído al tomar muestras de manera simultánea con termopares en la misma locación, uno sumergido en el glutaraldehído y otro suspendido en el ambiente, los datos recolectados fueron analizados con una prueba T de dos muestras usando la herramienta Minitab los cuales establecen a ambas medias y conjunto de datos obtenidos son distintos entre sí, posteriormente una vez comprobada la inexistencia de simultaneidad fue utilizado el modelo matemático de Newton para crear un modelo matemático capaz de calcular el tiempo de enfriamiento requerido por el glutaraldehído para llegar a igualar la temperatura de su ambiente.

Al concluir a las temperaturas de ambiente del equipo de refrigeración y glutaraldehído como no simultaneas el sistema de calidad pudo establecer un periodo seguro para retirar el tejido con glutaraldehído del sistema refrigeración después del decremento de temperatura del ambiente utilizando una tabla generada con el modelo matemático de enfriamiento del glutaraldehído

Palabras clave: glutaraldehído, refrigeración, simultaneidad

Abstract of the thesis presented by **Eduardo González Gurrola** as a partial requirement to obtain the Master or Doctor of Science degree in Name of the Degree with orientation in

Análisis del impacto del cambio de temperatura del ambiente de refrigeración en la solución de preservación del tejido porcino para válvulas cardíacas

Abstract approved by:

Dr. Alejandro Guzmán Ocegueda

Medtronic Mexico manufactures cardiac valves made of porcine and bovine tissue, these products are some of its best sellers and with higher demand on the industry, with the objective to manufacture a high quality product the tissue is stored in controlled environments between the 3.5 and 8.5 Celsius degrees and submerged in glutaraldehyde which acquires different properties depending of the temperature that it has, its main use in Medtronic is to prevent the growing of microbiological agents in the tissue and sterilization of cardiac valves.

The quality system of Medtronic monitors the temperature of the controlled environment constantly, this data is used to have a historic record of the temperature in which the temperature has been stored, it is important to the quality to ensure that the tissue and the glutaraldehyde temperatures does not fall under the two celsius degree due to a crystallization caused on the glutaraldehyde on this temperature conditions, these crystallization damages the tissue making it unable to be used on process, right now the quality system consider that the controlled environment and glutaraldehyde's temperature are simultaneous all the time, due to this when the controlled environment temperature suffers a drastic impact that falls under the two degrees it causes the tissue to be a non-conformant material causing money losses to the company and dead times on production

The objective of this study is to demonstrate that glutaraldehyde and the controlled environment are not simultaneous, this will be tested by taking samples at the same time from containers with glutaraldehyde and the environment in the same location at the same time, the data was analyzed with a tow sample T test using Minitab, the results conclude that both samples means are different between each other, then a mathematical model was created using newton's law of cooling that can calculate the required amount of time for the glutaraldehyde to reach the temperature of the controlled environment

With the conclusion that both temperatures are different, the quality system the quality system could validate a safe time window in which you can take out the tissue in glutaraldehyde from the controlled environments without compromising the integrity of the material after the environments temperature falls off.

Keywords: Glutaraldehyde, Controlled environment, Simultaneous

Dedicatoria

Le dedico esta tesis a mi amada Esposa quien me ha apoyado y motivado durante el transcurso de la maestría, a mis padres y hermana por ser la razón de la persona que soy en estos momentos.

Agradecimientos

Esta tesis no puedo haber sido realizada sin el soporte de la empresa Medtronic al apoyar con las pruebas, equipo y recursos necesarios para el estudio, la beca CONACYT otorgada a estudiantes de posgrado en su modalidad Beca-industria y a CETYS universidad por el apoyo durante el transcurso de la Maestría.

Tabla de contenido

	Página
Resumen español	ii
Resumen inglés	iii
Dedicatorias	iv
Agradecimientos	v
Lista de figuras	vi
Lista de tablas	vii
Capítulo 1. Introducción	
1.1 Introducción.....	1
Capítulo 2. Marco teórico	
2.1 Antecedentes.....	2
2.2 Glutaraldehído.....	3
2.3 Tejido Fresco.....	4
2.4 Refrigeración de Tejido.....	4
2.5 Justificación.....	5
Capítulo 3. Experimentación	
3.1 Justificación.....	5
3.2 Pregunta de investigación.....	6
3.3 Hipótesis.....	6
3.3.1 Hipótesis nula.....	6
3.3.2 Hipótesis Alternativa.....	6
3.4 Objetivos.....	6
3.4.1 Objetivos Generales.....	6
3.4.2 Objetivos Específicos.....	6

Capítulo 4. Metodología

4.1 Población.....	7
4.2 Simulación de una bajada rápida.....	7
4.3 Generación de modelo matemático.....	8
4.4 Comprobación de Teoría.....	9

Capítulo 5. Resultados

5.1 Resultados de estudio.....	10
5.2 Discusión de resultados.....	11

Capítulo 6. Conclusiones

6.1 Conclusión de estudio.....	14
--------------------------------	----

Lista de referencias bibliográficas.....	15
---	-----------

Lista de figuras

Figura		Página
1	Válvula aórtica transcatéter.....	1
2	Diagrama de flujo de producción.....	3
3	Gráfica de diferencia de medias.....	10
4	Gráfica de distribución de los datos	11
5	Análisis de muestras individuales.....	12
6	Análisis de diferencia entre muestras.....	12
7	Gráfica de enfriamiento de glutaraldehído.....	13

Lista de tablas

Tabla		Página
1	Datos recolectados de muestreo.....	10

Capítulo 1. Introducción

El estudio documentado en este reporte fue llevado en la empresa Medtronic México en el área de Costura Tejido donde son manufacturadas válvulas para el corazón con tejido porcino, estas válvulas tienen un largo proceso de manufactura donde el tejido es sometido a tratamientos químicos y almacenamiento por largos periodos de tiempo en una solución de Glutaraldehído. Esta solución cumple con la función de evitar el crecimiento de materia microbiana durante el almacenamiento del tejido en medios refrigerados, los equipos refrigerados mantienen una temperatura entre los 3.5 y 8.5 grados Celsius con un monitoreo constante al medio ambiente del equipo de refrigeración.

El tejido siendo uno de los materiales más delicados del área, debe cumplir con ciertas especificaciones para garantizar su integridad, una de estas especificaciones es mantenerlo por encima de los dos grados Celsius debido a la cristalización generada en esta temperatura por la solución glutaraldehído. Actualmente el área de calidad asume a la temperatura del medio ambiente como simultánea a la temperatura del glutaraldehído provocando material no conforme excesivo, el caso de estudio de este reporte pretende demostrar a la temperatura de la solución glutaraldehído y el medio ambiente como no simultáneas y calcular un tiempo determinado donde sea seguro retirar el material del equipo de refrigeración antes de su cristalización.

El estudio una vez concluido pudo confirmar la hipótesis planteada en él proyecto demostrando la inexistencia de simultaneidad entre la temperatura del medio ambiente del equipo de refrigeración y la solución de glutaraldehído, al demostrar la diferencia entre estas se procedió a realizar el modelo matemático para el enfriamiento de la solución glutaraldehído el cual permitió calcular el tiempo requerido por la solución para bajar su temperatura a la de su ambiente.

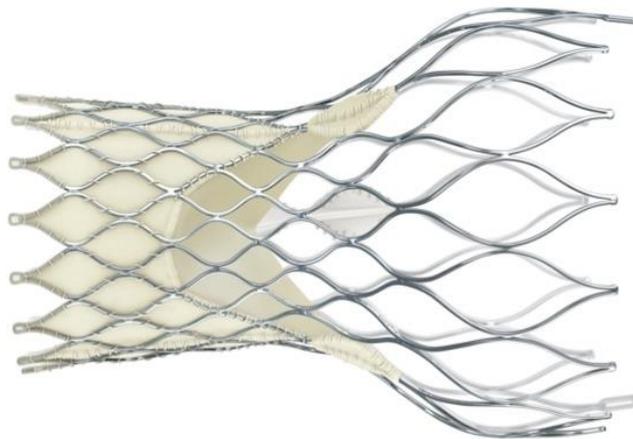


Figura 1: Válvula Aórtica Transcatéter (Medtronic México).

Capítulo 2. Marco Teórico

2.1 Antecedentes

Medtronic México es una empresa médica a nivel mundial donde manufacturan una gran variedad de productos para ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades o limitaciones médicas. Uno de los productos de mayor demanda en la empresa es la válvula aórtica transcatóter la cual es elaborada con tejido porcino y un marco de nitinol.

La válvula aórtica transcatóter o TAVI por sus siglas en inglés (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) tiene un proceso de manufactura extenso con una duración de cuatro semanas a siete meses desde la llegada del material como tejido crudo hasta finalizar el proceso de manufactura y su distribución al cliente o usuario final.

El proceso de manufactura de la válvula para el corazón está compuesto por distintas áreas u operaciones; comienza con el área de recibos donde el tejido fresco es ingresado a sistema y al piso de producción proveniente directamente del rastro, recibido en solución de cloruro de sodio al 0.9%, y en un lapso menor a 72 horas desde la hora de cosecha del lote. Posteriormente el tejido es cortado en cupones en el área de fijación, donde el exceso de grasa es removido para después ser tratado químicamente utilizando el glutaraldehído para su fijación y reducción de carga microbiana del tejido. Después de realizado el trabajo anterior, el tejido es procesado para corte en máquinas láser con el fin de crear los componentes de las válvulas: las faldas y las valvas; estos últimos cumplen con la función anatómica de la válvula natural y son adheridos al marco de nitinol el cual proporciona estructura y rigidez al producto. Finalmente, la válvula es inspeccionada cuidando de cumplir los requerimientos de calidad, esterilizada y empacada para su distribución. Cuando el tejido no está en proceso, es almacenado dentro de contenedores con una solución compuesta de glutaraldehído. El almacenamiento debe ser en ambientes controlados con oscilaciones de temperatura entre los dos y diez grados Celsius asumiendo a la temperatura del ambiente controlado como igual a la temperatura del glutaraldehído. Este almacenamiento tiene el objetivo de

mantener el tejido dentro de las especificaciones de agentes antimicrobianos permitidos antes de la esterilización y mantener el tejido fresco e hidratado.

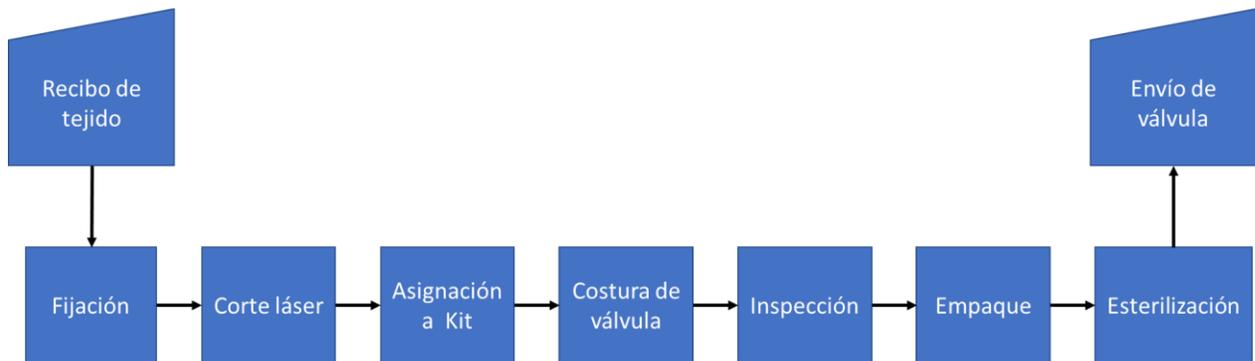


Figura 2: Diagrama de flujo de producción (Elaboración Propia).

2.2 Glutaraldehído

El glutaraldehído es un líquido soluble en agua, alcohol y solventes orgánicos capaz de reaccionar rápidamente con grupos amino de pH neutro, más eficiente en comparación a otros aldehídos en generar entrecruces químicos y térmicos estables (Jones 1974). Es una solución capaz de crear enlaces proteínicos, esta cualidad es una propiedad demostrada eficazmente en el tejido por varios estudios en curso como el citado previamente. El glutaraldehído obtiene diferentes propiedades dependiendo de la temperatura del medio en el cual esté disuelto, a temperaturas cálidas el glutaraldehído actúa como bactericida capaz de reducir la carga microbiana existente en el tejido fresco y como creador de enlaces covalentes en el tejido para su fijación. En cambio, al utilizarse en temperaturas bajas el glutaraldehído previene el crecimiento de agentes microbianos (Don M, 1984).

El glutaraldehído en Medtronic México tiene tres principales usos, los cuales son aplicados al tejido durante el proceso de manufactura de las válvulas para el corazón. El primero de estos usos es ayudar a evitar el crecimiento de agentes microbianos dañinos para el tejido, utilizándolo en un rango de temperatura entre los dos a los diez grados Celsius. El segundo es actuar como fijador del tejido a temperatura ambiente, entre los quince y los veinte grados Celsius. El tercer uso consiste en la acción bactericida

aprovechada para la esterilización de las válvulas del corazón una vez sellado su empaque, a los 40 grados Celsius.

2.3 Tejido fresco

El tejido Porcino y Bovino conservado en glutaraldehído son uno de los materiales biológicos más utilizados en cirugías cardiovasculares (Wladimir F Saporito, 2011), debido a su bio-compatibilidad con el tejido del corazón humano. Estos son los componentes naturales principales utilizados en las válvulas cardíacas para el reemplazo de la válvula mitral; esta es reemplazada por medio de cirugía o bien por medio de sistema de liberación transcatóter. El tejido es tratado y almacenado en glutaraldehído con el objetivo de retardar la calcificación de éste, siendo uno de los principales problemas en las valvas de la válvula mitral, pues es un factor de riesgo para su falla funcional. (Sei Kwang Hahn, 2005) (L. Melman, 2011)

2.4 Refrigeración de material

La refrigeración es un procedimiento utilizado normalmente en las industrias alimenticias, farmacéuticas y médicas para preservar los productos en condiciones óptimas al mantenerlos en un ambiente a temperaturas bajas y controladas previniendo crecimientos microbianos y retardando la caducidad de los productos. Los fallos en estos equipos a menudo provocan daños en el material por ser expuestos a temperaturas fuera de sus límites de especificación al no cumplir con su función de preservación dejando caducar el producto. (Villa, 2018). Actualmente los sistemas de refrigeración de Medtronic cuentan con un sistema de monitoreo de 24 horas, los siete días de la semana por requerimiento de entidades regulatorias. Este sistema de monitorización almacena las lecturas de temperatura y envía una alerta por medio de correo electrónico a los responsables de los equipos cuando una eventualidad llega a suceder, sin embargo, el sistema de monitorización no previene al equipo de tener un mal funcionamiento generando un ambiente no propicio (temperatura ambiental menor a dos grados Celsius) para el material alojado.

Capítulo 3. Planteamiento del problema

3.1 Justificación

Los registros de 2017 a 2019 identificaron 30 reportes de material no conforme generando pérdidas de hasta 400,000 dólares anuales debido a registros de temperaturas por debajo de la especificación requerida ocasionados por fallas en los equipos de refrigeración. Actualmente el sistema de calidad considera a la temperatura del glutaraldehído como simultánea a la de su medio ambiente. Como consecuencia al registrar una lectura por debajo de la especificación, el tejido es considerado como no conforme sin importar la duración de la lectura o la velocidad de descenso de temperatura.

3.2 Pregunta de investigación

El estudio realizado por este reporte fue ejecutado para resolver la siguiente pregunta:

¿La temperatura del glutaraldehído baja con la misma velocidad que el ambiente donde es refrigerada?

3.3 Hipótesis

El estudio evalúo la siguiente hipótesis.

3.3.1 Hipótesis Alternativa

La temperatura del glutaraldehído no es simultánea al cambio de temperatura del medio de refrigeración.

3.3.2 Hipótesis Nula

La temperatura del glutaraldehído es simultánea al cambio de temperatura del medio de refrigeración.

Para efectos del estudio es considerado como simultáneo todo cambio de temperatura con un tiempo menor al intervalo entre mediciones y toda diferencia entre la temperatura del ambiente de refrigeración y el glutaraldehído menor a un grado.

3.4 Objetivos

3.4.1 Objetivos generales

El objetivo del estudio es mostrar la inexistencia de simultaneidad entre la temperatura del glutaraldehído y el ambiente del equipo de refrigeración.

3.4.2 Objetivos específicos

Crear una ecuación capaz de calcular el tiempo requerido para la igualación de temperaturas entre el medio ambiente y el glutaraldehído.

Capítulo 4. Metodología

4.1 Población

La población para el caso de estudio es todo el material almacenado dentro del equipo de refrigeración durante las pruebas, para el cálculo de la cantidad de muestras fue utilizada la fórmula de población infinita.

$$n = \frac{(Z^2)(p)(1-p)}{d^2} \quad (1) \text{Enric Mateu 1, 2003}$$

La cantidad de muestras requeridas fueron calculadas a un error del 5%, un valor Z de 1.96, considerando un 90% de confiabilidad:

$$n = \frac{(1.96^2)(0.9)(1-0.9)}{0.05^2} \quad (2)$$

El cálculo resultó en 138 muestras para el caso de estudio como mínimo.

4.2 Simulación de una bajada rápida de temperatura

El estudio consiste en recolectar lecturas de temperatura del ambiente en el equipo de refrigeración y del glutaraldehído en los contenedores almacenados en el equipo.

Ambas muestras fueron recolectadas en grados Celsius y tomadas al mismo tiempo de ambos sitios con el objetivo de identificar diferencias entre estas.

Temperatura Ambiente

La temperatura del ambiente fue recolectada del aire circulando en el equipo de refrigeración, el termopar fue posicionado sobre los contenedores suspendido en el ambiente tomando la muestra de temperatura de manera simultánea con la solución.

Temperatura del glutaraldehído en Celsius

La temperatura de la solución fue recolectada de un contenedor dentro del equipo de refrigeración con solución glutaraldehído, el termopar fue posicionado para quedar sumergido en la solución tomando la muestra de temperatura de manera simultánea con el ambiente.

Las muestras fueron recolectadas en intervalos de dos minutos durante cinco horas para un total de 150 superando el mínimo de 138 muestras, estas fueron analizadas utilizando la herramienta Minitab para determinar si existe simultaneidad entre las medias de la temperatura del glutaraldehído y la temperatura del ambiente al realizar una prueba de T de dos muestras.

4.3 Generación de modelo matemático

La ley de enfriamiento de Newton permite crear modelos matemáticos para predecir el comportamiento de enfriamiento de un ente, la fórmula fue utilizada para generar el modelo matemático del glutaraldehído para el análisis del tiempo requerido para la igualación de temperatura con su ambiente.

$$\frac{dT}{dt} = k(T - T_m) \quad (3) \text{ (Gómez Aguilar \& Razo Hernández, 2014)}$$

La fórmula una vez resuelta fue utilizada de la siguiente manera donde “T” es la temperatura de la solución en determinado tiempo, “T_m” es la temperatura del medio ambiente, “k” es la constante de enfriamiento del modelo matemático, “t” es el tiempo o periodo de la variable “T” y “C” es la constante de integración:

$$T - T_m = e^{kt} * C \quad (4)$$

4.4 Comprobación de Teoría

Analizar muestras recolectadas de temperatura del glutaraldehído y el ambiente del equipo de refrigeración utilizando Prueba T de dos muestras y la herramienta Minitab para demostrar la inexistencia de simultaneidad entre las temperaturas del glutaraldehído y el ambiente de refrigeración con un nivel de significancia del 95%.

Una vez demostrada la inexistencia de simultaneidad, fueron calculadas las constantes para generar el modelo matemático el cual podrá calcular el tiempo requerido para la igualación de temperatura entre el glutaraldehído y su medio ambiente.

Capítulo 5. Resultados

4.1 Resultados de estudio

Muestra	Solucion	Ambiente												
1	8.0	7.5	31	6.4	0.5	61	5.1	0.3	91	4.2	1.6	121	3.6	0.2
2	8.1	5.3	32	6.3	1.6	62	5.1	1.5	92	4.2	0.5	122	3.6	1.5
3	8.1	3.8	33	6.3	1.0	63	5.1	0.2	93	4.2	1.5	123	3.6	0.1
4	8.0	2.5	34	6.2	1.1	64	5.0	1.6	94	4.1	0.9	124	3.5	1.5
5	8.0	1.4	35	6.2	1.4	65	5.0	0.7	95	4.1	1.1	125	3.5	0.4
6	7.9	2.4	36	6.2	0.5	66	5.0	1.4	96	4.1	1.2	126	3.5	1.4
7	7.9	1.7	37	6.1	1.6	67	4.9	1.1	97	4.1	0.6	127	3.5	0.8
8	7.8	1.6	38	6.1	0.3	68	4.9	0.8	98	4.1	1.3	128	3.5	1.1
9	7.7	2.1	39	6.0	1.6	69	4.9	1.4	99	4.0	0.1	129	3.5	1.2
10	7.7	0.9	40	6.0	0.9	70	4.8	0.2	100	4.0	1.5	130	3.4	0.7
11	7.6	2.1	41	5.9	1.2	71	4.8	1.5	101	4.0	0.1	131	3.4	1.4
12	7.5	0.9	42	5.9	1.3	72	4.8	0.2	102	4.0	1.5	132	3.4	0.2
13	7.5	1.7	43	5.9	0.6	73	4.7	1.5	103	3.9	0.5	133	3.4	1.5
14	7.4	1.5	44	5.8	1.5	74	4.7	0.6	104	3.9	1.5	134	3.4	0.2
15	7.3	1.0	45	5.8	0.2	75	4.7	1.3	105	3.9	0.9	135	3.4	1.5
16	7.3	1.8	46	5.7	1.6	76	4.6	1.1	106	3.9	1.1	136	3.4	0.5
17	7.2	0.5	47	5.7	0.5	77	4.6	0.8	107	3.9	1.2	137	3.3	1.4
18	7.1	1.8	48	5.6	1.4	78	4.6	1.4	108	3.8	0.6	138	3.3	0.8
19	7.1	1.0	49	5.6	1.0	79	4.5	0.3	109	3.8	1.3	139	3.3	1.1
20	7.0	1.3	50	5.6	1.0	80	4.5	1.6	110	3.8	0.1	140	3.3	1.1
21	6.9	1.5	51	5.5	1.3	81	4.5	0.2	111	3.8	1.5	141	3.3	0.6
22	6.9	0.6	52	5.5	0.4	82	4.5	1.5	112	3.8	0.1	142	3.3	1.3
23	6.8	1.7	53	5.4	1.5	83	4.4	0.6	113	3.7	1.5	143	3.3	0.3
24	6.8	0.5	54	5.4	0.2	84	4.4	1.4	114	3.7	0.5	144	3.3	1.5
25	6.7	1.7	55	5.4	1.5	85	4.4	1.0	115	3.7	1.4	145	3.2	0.1
26	6.7	1.1	56	5.3	0.6	86	4.3	0.9	116	3.7	0.9	146	3.2	1.5
27	6.6	1.1	57	5.3	1.3	87	4.3	1.2	117	3.7	1.0	147	3.2	0.3
28	6.5	1.5	58	5.3	1.0	88	4.3	0.4	118	3.6	1.2	148	3.2	1.5
29	6.5	0.4	59	5.2	0.8	89	4.3	1.4	119	3.6	0.6	149	3.2	0.6
30	6.4	1.7	60	5.2	1.3	90	4.2	0.1	120	3.6	1.4	150	3.2	1.3

Tabla 1: Datos recolectados de muestreo (Elaboración propia con Excel).

Los resultados del estudio mostraron una diferencia entre las medias de los datos de temperatura recolectados del medio ambiente del equipo de refrigeración y el glutaraldehído con un nivel de significancia del 0.05.

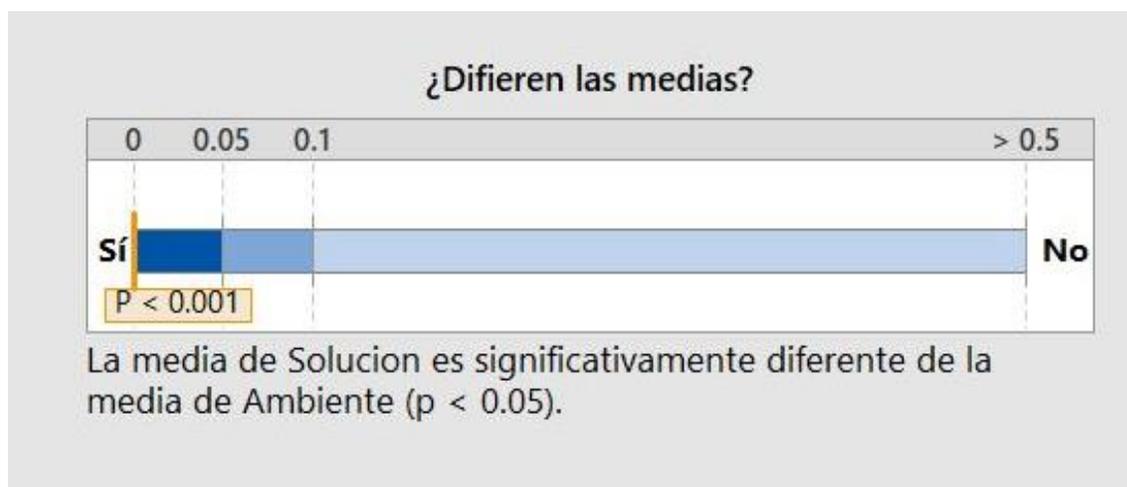


Figura 3: Grafica de diferencia de medias (Elaboración propia con Minitab).

Al analizar los datos con un histograma puede observarse donde está la mayor concentración de ambas lecturas las cuales están posicionadas en diferente sección del gráfico demostrando a ambas medias como diferentes entre sí.

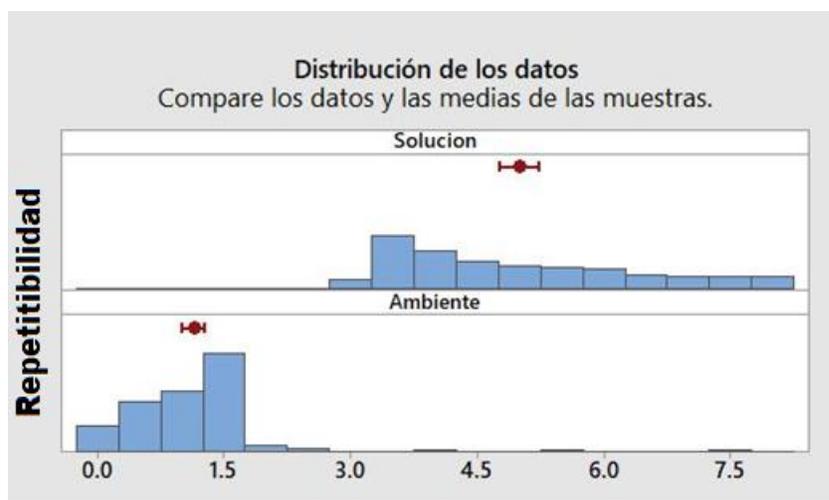


Figura 4: Grafica de distribución de los datos (Elaboración propia con Minitab).

El cálculo del modelo matemático fue realizado utilizando una temperatura en 0 ($T(0)$) de 8.03 Celsius y una temperatura del medio ($T(m)$) de 1.04 Celsius para determinar la constante “C” de integración.

$$8.03 - 1.04 = e^{k0} * C \quad (5)$$

$$C = 6.99 \quad (6)$$

El valor de C para el modelo matemático es establecido como 6.99 utilizando la fórmula (5), el valor de la constante de enfriamiento “k” fue calculado utilizando una lectura de temperatura en el minuto 60 ($T(60)$) = 6.43 Celsius de la siguiente manera:

$$6.43 - 1.04 = e^{k60} * 6.99 \quad (7)$$

La ecuación (7) arrojó un resultado para la constante de enfriamiento “K” de -0.004, con estas constantes quedó establecido el modelo matemático para calcular el tiempo de enfriamiento del glutaraldehído el cual se presenta de la siguiente manera:

$$T - Tm = e^{-.004t} * 6.99 \quad (8)$$

$$t = \frac{\ln \frac{T - T_m}{6.99}}{-0.004} \quad (9)$$

4.2 Discusión de resultados

El P-Value es menor a 0.001, estando por debajo de nuestro error la prueba rechaza la hipótesis nula y asume a la alternativa confirmando la inexistencia de simultaneidad entre el glutaraldehído y el medio ambiente, asimismo puede observarse la existencia de una diferencia entre ambas medias con un valor de 3.85 con un Intervalo de confianza de 3.58 a 4.21 confirmando la existencia de una diferencia mayor a 1 con un nivel de confianza del 95%.

Muestras individuales		
Estadísticas	Solucion	Ambiente
Tamaño de la muestra	150	150
Media	4.9970	1.1379
IC de 95%	(4.764, 5.230)	(1.0004, 1.2754)
Desviación estándar	1.4441	0.85232

Figura 5: Análisis de muestras individuales (Elaboración propia con Minitab).

Diferencia entre muestras	
Estadísticas	*Diferencia
Diferencia	3.8591
IC de 95%	(3.5894, 4.1288)
*Diferencia = Solucion - Ambiente	

Figura 6: Análisis de diferencia entre muestras (Elaboración propia con Minitab).

El modelo matemático generado para el glutaraldehído fue utilizado para calcular el tiempo requerido para llegar a los tres grados Celsius utilizando diferentes temperaturas de medio ambiente, con esto se generó una gráfica capaz de reflejar el tiempo requerido por el glutaraldehído para llegar a diferentes temperaturas a lo largo de la curva.

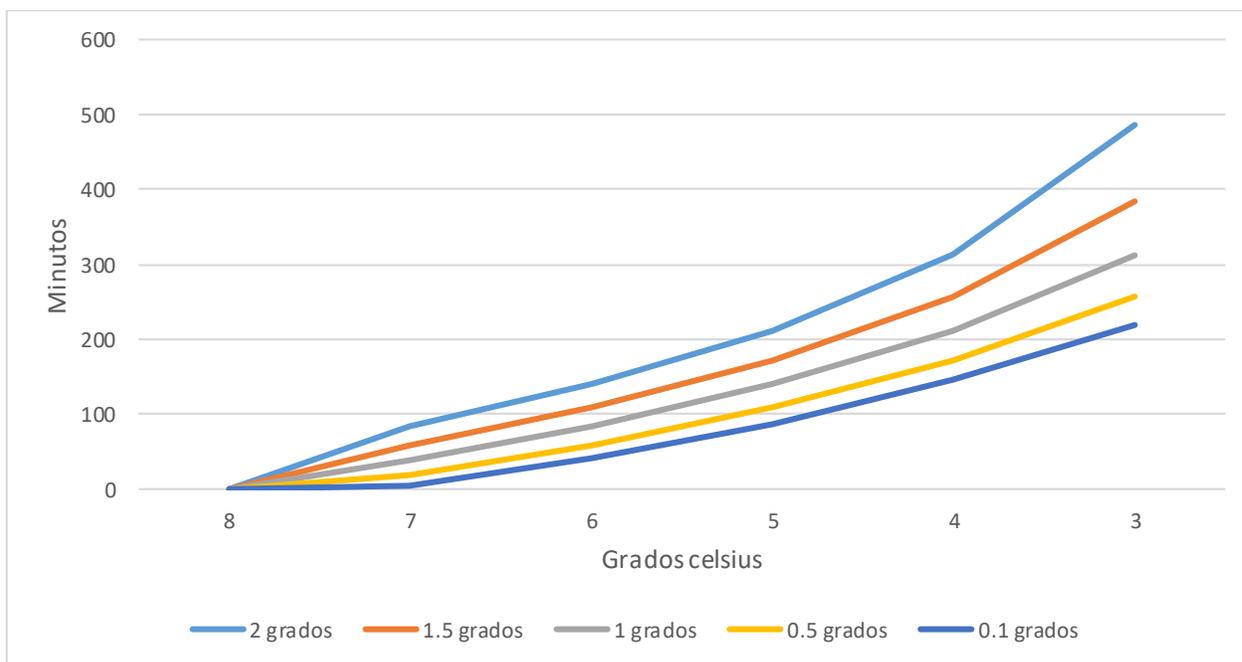


Figura 7: Grafica de enfriamiento de glutaraldehído (Elaboración propia con Excel).

La empresa Medtronic México tiene diversos productos y materiales en proceso y almacenados con el requerimiento de ser refrigerados o calentados, los resultados de este estudio abren la posibilidad para otras áreas de la misma empresa para demostrar la inexistencia de simultaneidad entre los productos o materiales sometidos a una temperatura ambiental controlada y permitir un tiempo de enfriamiento o calentamiento antes de ser considerado como material no conformante.

Capítulo 6. Conclusiones

6.1 Conclusión de estudio

Los estudios realizados durante la investigación demostraron la inexistencia de simultaneidad entre el glutaraldehído y el medio ambiente del equipo de refrigeración con la existencia de una diferencia 3.85 grados Celsius, el estudio asume la hipótesis alternativa con una confianza del 95% confirmado la inexistencia de simultaneidad entre el medio ambiente y el glutaraldehído, adicional la gráfica generada con las curvas de enfriamiento de glutaraldehído es posible calcular el tiempo requerido por la solución para igualar a su medio y el modelo matemático permite recalcular los tiempos requeridos nuevamente en el caso de un cambio de especificación.

Lista de referencias bibliográficas

Bibliografía

- Anderson, P. J. ((1967). Purification and quantitation of glutaraldehyde and its effect on several enzyme activities in skeletal muscle. *Cytochem*, 15, 652–61.
- Don M, R. (1984). Glutaraldehyde purity and stability: implications for preparation, storage, and use as a pulpotomy agent. *The American Academy of Pedodontics/Vol. 6 No. 2*.
- Enric Mateu 1, J. C. (2003). TAMAÑO DE LA MUESTRA. *Universitat Autònoma de Barcelona*, .
- Gómez Aguilar, J. F., & Razo Hernández, J. R. (2014, enero-abril). Ley de enfriamiento de Newton de orden fraccionario. *Investigacion y ciencia*.
- J., J. G. (1974). POLYMERIZATION OF GLUTARALDEHYDE AT FIXATIVE. *Cytochem*.
- L. Melman, E. J. (2011). Early Biocompatibility of crosslinked nad non-crosslinked biologic meshes in a porcine model of ventral hernia repair. *Springer*.
- Lake, W. K. (1995). Validation of the shrinkage temperature of animal tissue for bioprosthetic heart valve application by differential scanning calorimetry. *Biomaterials*.
- Leikina E., M. M. (2002). Type I collagen is thermally unstable at body temperature. *PNAS*.
- Migneault, I. D. (2004). Glutaraldehyde: behavior in aqueous solution, reaction with proteins, and application to enzyme crosslinking. *BioTechniques*.
- P., P. (1995). Glutaraldehyde for electron microscopy: a practical investigation of commercial glutaraldehydes and glutaraldehyde-storage conditions. *The Histochemical Journal*.
- Sei Kwang Hahn, R. O. (2005). Anti-calcification of Bovine preicardium for Bioprosthetic Heart valves after sirface modification with Hyaluronic Acid Derivates. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*.
- Thomas, S. a. (1974). Temperature-induced changes in the sporicidal activity and chemical properties of glutaraldehyde. *Microbiol*.
- Villa, O. d. (2018). Failures Monitoring in refrigeration equipment. In J. G. -A. Juan carlos figueroa-garcia, *Applied computer sciences in engineering* (p. 916). medellin, Colombia: Springer.
- wladimir F Saporito, A. C. (2011). Bovine pericardium retail preserved in glutaraldehyde and used as a vascular patch. *BMC Surgery*.
- Zhongkai Zhang, G. L. (1999). Physicochemical properties of collagen, Gelatin and collagen hydrolysate derived From bovine limed split wastes. *Journal of the Society of Leather Technologists and Chemists*.