Ventiladores mecánicos y otros dispositivos sanitarios para la crisis de la COVID-19: iniciativas, regulación y recomendaciones

Fecha: 7 de abril de 2020 (actualización continua)

Puntos de interés

- La COVID-19 podría superar el número de ventiladores (respiradores) mecánicos disponibles y otros dispositivos necesarios para tratar a los pacientes afectados. Esto ha provocado el interés por el diseño y la fabricación de los mismos (o componentes) mediante la tecnología de impresión 3D u otros procesos.

- Uno de los principales aspectos a tener en cuenta es el de la seguridad de los productos/materiales sanitarios, por lo que se debe garantizar que cumplen los requisitos esenciales que se prevén en la directiva europea actual sobre productos sanitarios (Directiva 93/42/CEE) que, en una situación de normalidad, se acredita mediante el marcado de conformidad CE.

De acuerdo con esta directiva:

- Los ventiladores mecánicos son productos sanitarios de clase IIb
- Los adaptadores T (bifurcadores) o similares para multiplicar la capacidad de los ventiladores 2-4 pacientes no se consideran productos sanitarios
- Las máscaras o escafandras con adaptador para usar en CPAP son productos sanitarios de clase II
- Los productos personalizados están contemplados como productos sanitarios, lo que incluye los que se fabrican mediante la impresión 3D.

- Todos aquellos productos que tengan la consideración de producto sanitario y que no dispongan de marcado CE, para poder ser usados, deberían tener una autorización de uso excepcional en interés de salud de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)[1] , o bien usarlos en un contexto de investigación clínica. En ambos casos se dispondrá de un dossier técnico donde consten las especificaciones técnicas de diseño, construcción y control del producto y una evaluación de los riesgos en relación al cumplimiento de los diferentes requisitos esenciales que debe cumplir el producto en las condiciones de uso y finalidad previstas. Asimismo, también se ha de contemplar un seguimiento de la experiencia clínica en su utilización y la vigilancia de la aparición de posibles incidentes adversos.

- En el caso de los **ventiladores mecánicos**, y dada la situación por la pandemia de la COVID-19, la AEMPS ha elaborado con fecha del 27 de marzo de 2020 las directrices para este **procedimiento especial de aprobación mediante un proceso de investigación clínica** (Anexo 1).

- Los **adaptadores T (bifurcadores) o similares** se pueden utilizar bajo criterio clínico y previa validación de la funcionalidad y aprobación por el hospital

donde se quiere usar. Estos productos, además de poder **multiplicar la capacidad de ventilación** pueden servir para **gestionar el riesgo de cualquier incidente** que pueda producirse con el uso de los ventiladores de "campaña" de desarrollados por la actual crisis conectando rápidamente el paciente a otro respirador mientras se resuelve la incidencia con el primero.

- Las **máscaras o escafandras con adaptador para usar en CPAP** necesitan la autorización de la AEMPS como uso compasivo que debe solicitar cada hospital donde se quiere utilizar.

- Sin embargo, no es necesario el marcado CE en el caso de productos sanitarios **fabricados "in house "** (es decir, fabricados en el propio centro y por ser usados, exclusivamente, en el propio centro) mediante la impresión 3D o cualquier otra tecnología[2]. En este caso no existe interés en comercializar, no hay otras alternativas en el mercado (ahora por la situación de extrema necesidad) y el centro sanitario lo fabrica con las garantías de seguridad correspondientes (ver Anexo 2).

- Para el caso de una **producción de tipo "industrial** " (impresión 3D o fabricación para otros centros) en un escenario de necesidad no cubierta, la fabricación "in house", desde el punto de vista legal no encaja, dado que el Reglamento europeo excluye explícitamente (artículo 5.5. del Reglamento (EU) 2017/745) y debería ir por la vía de una autorización de uso excepcional por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, a través de un procedimiento rápido, dada la situación de emergencia sanitaria, y bajo un proceso de investigación clínica.

- En cualquier caso, siempre sería mejor cubrir la demanda de la fabricación de estos productos a través de un centro o empresa que tenga el conocimiento, el equipo y los materiales adecuados, así como un sistema de calidad óptimo en la fabricación de productos sanitarios, y esté ya autorizado por la Dirección General de Ordenación y Regulación Sanitaria (DGORS) o por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

- En Cataluña y España, al igual que está sucediendo en Italia, varias iniciativas están dando respuesta a esta problemática mediante la fabricación con impresión aditiva 3D de ventiladores/respiradores alguno de sus componentes, así como otros tipos de fabricación.

- Varias instituciones y organismos están recogiendo de forma múltiple las diferentes iniciativas. Habría que hacer confluir y complementar estas diferentes fuentes de recogida de información para hacer más eficiente el proceso y la respuesta a las necesidades urgentes del sistema sanitario.

Recomendaciones

- Clasificar el tipo de equipamiento en desarrollo de acuerdo a la directiva de productos sanitarios para saber la normativa que le aplica y el procedimiento regulatorio necesario.

- Coordinarse entre los buzones de recogida de iniciativas (Fundació TIC Salut i Social de Cataluña, Institut Català de la Salut (ICS), el Colegio Oficial de

Médicos de Barcelona, ACCIÓN, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya-AQuAS, etc.)

- De forma paralela, crear un buzón global y más cercano a la ciudadanía en el portal web Canal Salud que incluya aquella información fundamental, especialmente el tipo de equipamiento, la situación regulatoria y el volumen de producción. De forma transitoria se ha habilitado un buzón de recogida de iniciativas a través de un formulario en línea (para más información contactar con: ATiQ.aquas@gencat.cat)

- Establecer un proceso de actuación coordinado entre los diferentes organismos implicados para:

  - Coordinar la recogida de propuestas
  - Valorar las propuestas
  - Acompañarlas en el proceso de regulación necesario
  - Elaborar recomendaciones de las indicaciones clínicas
  - Determinar las necesidades de producción
  - Distribuir los dispositivos

En este sentido, se ha empezado estableciendo un grupo de trabajo transversal con participación del Departament de Salut, el CatSalut, el Servei d'Emergències Mèdiques (SEM), el ICS, el Departament d'Empresa i Treball, Leitat, la Fundació TIC Salut i Social y AQuAS (para más información puede contactar con: ATiQ.aquas@gencat.cat).

Contenido

Índex 4
Procedimiento especial de aprobación mediante un proceso de investigación clínica 6
Iniciativas de ventilación mecánica en Cataluña 11
Leitat 1 - Leitat 2 11
Oxygen 11
Hospital de Olot 12
Equipos de buceo medicinal 12
Iniciativas fuera de Cataluña 19
Requisitos para el trámite de registro sanitario 21
Clasificación de los Ventiladores/Respiradores 22
Clasificación de otros dispositivos relacionados con la ventilación mecánica 23
DIAGRAMA REGULATORIO EN EUROPA 24
Fabricación "in house" 25
Anexo 1. Procedimiento especial de aprobación mediante un procso de investigación clínica de la AEMPS para ventiladores/respiradores 26
Anexo 2. El reglamento UE 2017/745 sobre productos sanitarios 29
Anexo 3. Plantilla con los requisitos de la DOCUMENTACIÓN TÉCNICA solicitada por la AEMPS en el procedimiento especial de aprobación (cedida por Leitat) 30
1. Especificaciones técnicas: 31
1.1. Finalidad y objetivos 31
1.2. Configuraciones de uso 31
1.3. Descripción de los principales elementos funcionales 32
1.4. Imágenes visuales como diagramas, fotografías y planos 33
1.5. Especificaciones funcionales para garantizar el uso seguro 33
1.6. Etiquetado 33
2. Identificación de equipos ya comercializados similares 33
3. Análisis de riesgos 33
4. Requisitos de seguridad y funcionamiento 34
5. Descripción del proceso de fabricación y controles 34
5.1. Plan de fabricación de piezas. 34
5.2. Fabricación del chasis exterior: 35
5.3. Ensamblaje del conjunto 35
5.4. Plan de control funcional 35
6. Resultados de los ensayos preclínicos 35

6.1. Pruebas de funcionamiento en modelos humanos (simuladores) 35
6.2. Resultados de la validación traslacional en modelo porcino 36
6.3. Ensayos de seguridad funcional del prototipo de respirador. 36
Referencias 37

PROCEDIMIENTO ESPECIAL DE APROBACIÓN MEDIANTE UN PROCESO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La crisis sanitaria de la COVID-19 está suponiendo un elevado y creciente número de pacientes que necesitan apoyo ventilatorio invasivo en las Unidades de Cuidados Intensivos. Esta situación genera una necesidad de ventiladores mecánicos por encima de la disponibilidad habitual lo que ha supuesto varias consultas de proyectos de fabricación de respiradores / ventiladores, tanto de impresión 3D como adaptaciones o prototipos nuevos[3], que al tratarse de productos sanitarios (clase IIb) están regulados por la Directiva Europea de productos sanitarios 93/42 / CEE de 14 de junio y el Real Decreto de productos sanitarios 1591/2009 de 16 de octubre.

Para posibilitar su uso en condiciones de seguridad y así poder agilizar su disponibilidad en centros hospitalarios, la AEMPS ha elaborado unas directrices (INFORMACIÓN SOBRE Prototipos de respiradores. PRUEBAS DE SEGURIDAD Y REQUISITOS DE INVESTIGACION CLINICA incluidas también en el Anexo 1), indicando la documentación técnica y pruebas mínimas que deben realizarse en estos productos antes de su utilización en pacientes en el entorno de una investigación clínica siempre priorizando la seguridad de los pacientes. Para otros dispositivos clasificados de forma similar (Clase II) la información necesaria probablemente sería similar. Véase un resumen en la Tabla 1.

Antes de la solicitud de la autorización de la investigación clínica se remitirá a la AEMPS para su evaluación la DOCUMENTACIÓN TÉCNICA con información completa y detallada sobre el prototipo (incluyendo los resultados de los ensayos preclínicos). Para facilitar la elaboración de esta documentación se proporciona en el Anexo 3 una plantilla que recoge los diferentes requisitos solicitados por la AEMPS[4].

Una vez se hayan revisado los resultados anteriores, para su utilización en humanos se debe solicitar una investigación clínica a la AEMPS.

Las investigaciones clínicas con productos sanitarios están reguladas por el RD 1591/2009 de productos sanitarios y el RD 1616/2009 de productos sanitarios implantables activos. Deben ser autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y obtener el dictamen favorable de un Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) así como la conformidad de la dirección de los centros que participen en la investigación.

Tabla 1. Procedimiento especial de aprobación mediante un proceso de investigación clínica y requisitos de información (adaptación)*

ETAPAS PROCEDIMENTO	REQUISITOS	ESPECIFICIDADES
DOCUMENTACIÓN TÉCNICA (Esta información deberá remitirse a pscontrol@aemps.es)	Especificaciones técnicas y el diseño de los prototipos de respiradores desarrollados	Finalidad Configuraciones de uso Descripción de los principales elementos funcionales (piezas, componentes y materias primas), Imágenes visuales como diagramas, fotografías y planos con la debida explicación Especificaciones funcionales para garantizar el uso seguro Instrucciones de uso y etiquetado.
	Identificación de equipos ya comercializados similares y determinar el grado de equivalencia técnica, funcional y clínica	
	Breve análisis de riesgos	
	Identificación de requisitos de seguridad y funcionamiento, métodos utilizados para comprobar que son seguros y funcionan correctamente	**
	Descripción del proceso de fabricación y controles que se realizarán en rutina	
	Resultados de los ensayos preclínicos realizados	Pruebas de funcionamiento en modelos humanos, simuladores de pacientes y/o pulmón artificial. Resultados de la validación traslacional en el modelo porcino Ensayos de seguridad funcional del prototipo de respirador
INVESTIGACIÓN CLINICA Una vez se haya revisado la documentación técnica se presentará la solicitud de investigación clínica a: psinvclinic@aemps.es)	Título de la investigación	
	Centros en los que se va a realizar y datos de contacto de la persona a quién remitir la autorización	
	Nombre del promotor	Persona física, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de la investigación clínica. Por ejemplo el promotor podría ser el fabricante o diseñador del prototipo, una fundación, un hospital, etc.
	Aprobación del comité ético	
	Conformidad de la Dirección del centro	
	Investigador principal,	Responsable de un equipo de investigadores que realiza una investigación clínica en un centro
	Conformidad de la AEMPS a las pruebas y documentación técnica presentada	

ETAPAS PROCEDIMENTO	REQUISITOS	ESPECIFICIDADES
	Protocolo de investigación*** abreviado y firmado por el investigador principal que incluya al menos:	Título de la investigación clínica Justificación Objetivo Criterios de inclusión y exclusión de pacientes Parámetros para medir que es seguro eficaz, métodos y cuando serán medidos Descripción del tratamiento previsto de los datos Un documento a modo de manual del investigador donde explique cómo son los respiradores, sus especificaciones, cómo los fabrican, qué pruebas les han hecho (funcionales, modelos humanos, simuladores, pulmón artificial, etc) y análisis de riesgos somero. Plan de seguimiento de pacientes y comunicación de incidentes. Instrucciones de uso y etiquetado previsto para los respiradores en los que quede claro que es un respiradores que son exclusivamente para la investigación clínica

Fuente: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/2020/NI-PS_11-2020-respiradores-pruebas-investigaciones.pdf?x33378

* Antes de que la AEMPS elaborara este documento por el caso de los ventiladores otro documento de referencia es el publicado por la agencia inglesa Medicines and Healthcare products Regulation Agency (MHRA) sobre Rapidly Manufatured Ventilator System (RMVS). Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/876167/RMVS001_v3.1.pdf

** AEMPS ha circulado un documento sobre los REQUISITOS BÁSICOS MÍNIMOS PARA LOS SISTEMAS DE ACCIONAMIENTO AUTOMÁTICO DE RESUCITADORES realizado por la Fundación para el fomento de la innovación industrial teniendo en cuenta la serie de normas de seguridad de equipos de electromédicos UNE-EN 60601 (disponible en AQuAS: ATiQ.aquas@gencat.cat).

*** AEMPS publicará o circulará un modelo de Protocolo de investigación clínica

Algunos elementos adicionales a considerar en este procedimiento son:

- La propuesta de prototipo debería ser lo más parecido posible a la del equipamiento convencional (por ej. un ventilador convencional)
- Los ensayos preclínicos en modelos animales deberían de incluir aquellas condiciones clínicas más parecidas a las reales en modelos simulados o animales (pulmones con simulación de distrés, otras situaciones menos extremas ...)
- En el momento en que se proponga algún cambio en los componentes/mecanismos etc. se tendrá que volver a empezar todo el proceso de aprobación.
- Pruebas de durabilidad a realizar: de durabilidad técnica (48 horas) y durabilidad en modelo animal porcino: 2h la prueba inicial para ir a un CEIC y segunda prueba de 6-12 horas (a confirmar por AEMPS)
- Los criterios de inclusión y exclusión del protocolo de investigación clínica deben recoger en qué pacientes estará indicado el dispositivo en estudio (por ej. Pacientes en que se descarta aplicar un ventilador mecánico convencional por indicación del profesional médico)
- No se exige comparación con otros dispositivos, sólo prueba de concepto en algunos pacientes (2-4 pacientes); tamaño de muestra no cerrada
- Tiene que existir el compromiso de hacer un registro de uso para identificar y notificar cualquier incidente adverso que pudiera producirse (comunicación de efectos adversos por la vía habitual)
- No es necesario enviar o presentar el dispositivo ventilador desarrollado en la AEMPS.
- Los productos no tendrán marcado CE.
- Para poder fabricar dispositivos (aprobados de forma excepcional) en otra empresa/centro se debe volver a efectuar la solicitud.

Por otra parte, con respecto a la investigación clínica con productos sanitarios aplica el dictamen único del proyecto. Por lo tanto, con la evaluación y aprobación por parte de un único CEIC el proyecto se puede hacer en todos los centros sanitarios de Cataluña. También es necesaria la autorización de cada centro participante y el establecimiento, con cada uno de ellos, de un contrato entre el promotor del estudio y la dirección de cada centro.

Además, en el caso de las iniciativas de Cataluña, hay que tener presente que en estos momentos las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) están bajo mando único desde el Hospital Vall d'Hebron.

En la Tabla 2 se incluye un resumen de las iniciativas identificadas en Cataluña en ventilación mecánica y su situación regulatoria lo más actualizada posible.

Tabla 2. Iniciativas identificadas en Catalunya en ventilación mecánica: características y situación regulatoria*

Prototipo	Promotores	Tipo	Liderazgo clínico	Validación Símulador	Validación porcina	Seguridad	Industrialización	Experiencia sector salud	AEMPS	Estudi0 epidem. Aprovación AEMPS	Entrega poSÍble 8/04/2020	Fabricación diaria	Plazos de entrega	Precio	Localización otros centros producción	Elementos Adicionales
OxyGEN	Protofy xyz	Presión	H Clínic (Dr.Nicolas) Germans Trias /Dr.Priego	SÍ	SÍ	SÍ	SEAT, Recam Laser	NO	Aprovación	H Clínic, H Germans Trias	200	500	Inmediato	SEAT asume los costes de producción	SÍ	SEAT se plantea producir AMBUs
Leitat1	CZF+Leitat	Presión	H Parc Taulí (Dr.Blanch)	SÍ	SÍ	SÍ	CZF, HP	SÍ	Aprovación	UCI única Catalunya (todos los hospitales)	50	100	Inmediato	Sin coste para el sistema. Han conseguido financiación privada (filantropía)	SÍ	Existe demanda de transferencia del producto a otros países: UK
DAR	GASN2	Volumétrico	H Clínic (Dr.Nicolas)	SÍ	SÍ	SÍ	GASN2	SÍ	Aprovación	H Clínic, H Germans Trias	15-20	100	Inmediato	9300€/unidad	No	Funciona con electroválvulas
Olot	Noel Alimentació	Volumétrico	H Olot (Dr.Corominas)	SÍ	31/03, 6/4	No	Tavil	NO	No	Pendiente	No	50	Inmediato	Pendiente de determinar	SÍ	
Respira	GPAInnova	Presión	Hclinic (Dr.Nicolas)	SÍ	SÍ	SÍ	GPAInnova, Siemens, SMC,MAM,TEG	SÍ	Aprovación	H Clínic, H Germans Trias	10-20	100	1 día	4000-5000€/unidad	Bajo liciencia	Disponibilidad elementos electrónica hasta 1500 unidades
Q-Vent	Qevtech	Presión	H Sant Pau (Dr.Guerra)	SÍ	SÍ	SÍ	Qevtech, Nissan, Eurecat	SÍ	Documentación entregada	UCI única Catalunya (todos los hospitales)	No	50		2500€/unidad	SÍ	Control remoto ilimitado de equipos
Bellvitge	Doga	Presión	H Bellvitge (Dr.Dorca)	SÍ	NO	No	Doga	NO	No	Pendiente				Pendiente de determinar		

* Actualizado el 8 de abril

Iniciativas de ventilación mecánica en Cataluña

No se trata de una recopilación exhaustiva, sino de un complemento de la información presentada en la Tabla 2.

Leitat 1 - Leitat 2

La Alianza entre el **Consorcio de la Zona Franca** (CZF), **HP** (fabricante de maquinàría de impresión y 3D) , el centro tecnológico **Leitat** (Tecnio) y la firma automovilística **Nissan** (pendiente de confirmación) en colaboración con el **CatSalut** , a través del **Consorcio Sanitario de Terrassa y el Consorcio Sanitario Parc Taulí** de Sabadell para desarrollar y fabricar respiradores automatizados utilizando tecnología de impresión 3D. En desarrollo 2 dispositivos de ventilación mecánica para impresión 3D (Leitat-1 y Leitat-2). El más desarrollado es el Leitat-1.

Descripción iniciativa

Estos respiradores, considerados de emergencia, son más sencillos que los que hay en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y permiten insuflar aire a presión (y, por tanto, a pacientes anestesiados). El mecanismo se basa en automatizar la presión que se realizaría a un AMBÚ en un paciente intubado. Estos respiradores 3D sólo se podrán utilizar temporalmente para situaciones de emergencia, hasta que los pacientes se puedan reubicar y puedan utilizar respiradores normales.

1 Fotografía del prototipo de Leitat 1

Su coste es unas 50 veces inferior a los respiradores más sofisticados. Las simulaciones de respiración se han hecho con maniquíes y los planes de fabricación se han puesto a disposición del Ministerio de Sanidad para a que el modelo se pueda replicar allí donde haga más falta. Se ha desarrollado un primer diseño (Leitat-1) y uno de segundo mejorado (Leitat-2). Una vez ajustados todos los parámetros de los ejemplares 3D, la producción podría ser de entre 50 y 100 respiradores al día, pero hay una limitación que es la disponibilidad de los componentes que lo componen, es decir, los que no se pueden imprimir (motor y anemómetro). Como mínimo, se podrían fabricar unos 600. [5]

Oxygen

La iniciativa Oxygen entre un grupo de jóvenes ingenieros de Barcelona, el Hospital y el **Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol** (IGTP), **el Hospital Clínico** y la firma automovilística **Seat** para desarrollar un respirador automatizado tipo AMBU[6] a través de medios de producción estándar.

Los planos y las instrucciones de montaje se pueden descargar libremente de una web[7]. Para poder hacer una producción masiva han creado otro diseño más adecuado a estos medios de fabricación, y ahora tienen disponibles dos versiones de Oxygen:

- Oxygen -M o versión "M": fácil de construir para fabricantes, fabricantes o talleres de prototipos, construibles en madera o acrílico.
- Oxygen -P o versión "P" para producción masiva de metal, a escala industrial.

Una posible limitación de esta iniciativa es la disponibilidad actual de AMBÚs (unos 600 en España) para poder acoplar el desarrollo que se realiza además de las diferencias mecánicas que tienen entre ellos.

Hospital de Olot

La iniciativa del Dr. Josep M Corominas (Jefe Servicio de Anestesia del Hospital de Olot) que junto con dos empresas de Olot intentan fabricar un respirador. Tiene frecuencia respiratoria, volumen corriente, limitación de presión, alarma de presión máxima, mínima, alarma de volumen corriente máximo y mínimo. Tienen el prototipo casi terminado y listo para pasar pruebas más definitivas.

Equipos de buceo medicinal

Proyecto de transformación de equipos de buceo medicinal en ventiladores mecánicos de presión positiva con motivo del coronavirus del Departamento de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación Dirección General de Pesca y Asuntos Marítimos y la Escuela de Capacitación Nautico-pesquera de Cataluña.

Un equipo multidisciplinar con implicación de la Escuela de Capacitación Nautico-pesquera ha desarrollado la idea de producir respiraderos de uso hospitalario a partir de instrumental propio de las actividades de inmersión. En el equipo ha trabajado un médico del Hospital de Sant Pau experto en la materia. Parte del material se puede encontrar en los diversos centros de buceo de Cataluña. Otra parte como las electroválvulas se debe adquirir externamente.

Otras iniciativas relacionadas con la ventilación mecánica en Cataluña

- La iniciativa de la empresa **GASN2**[8], la **Mutua de Terrassa** y el **Consorcio Sanitario Parc Taulí** para desarrollar un respirador volumétrico alimentado por aire y oxígeno[9].
- La empresa **PROMAX ELECTRÓNICA SL**[10] ha desarrollado un respirador compacto impreso en 3D con la colaboración del Consorcio Sanitario Parc Taulí de Sabadell.
- El grupo de investigación **CDEI UPC** y la empresa **Mecanizados Privado**[11] han desarrollado un mecanismo para automatizar los respiraderos manuales de la marca AMBU[12].

El Sistema permite regular la frecuencia de la respiración (entre 15 y 20 rpm) y el nivel de cantidad de aire a introducir al paciente. El diseño está desarrollado con chapa y piezas mecanizadas como alternativa a sistemas impresos en 3D para poder dar un servicio alternativo. Actualmente ya se ha construido y ensayado un primer prototipo. Se está a la espera de la homologación de la máquina por parte de alguna entidad acreditada. La fabricación de forma seriada se puede iniciar de forma inmediata. Toda la documentación del proyecto será pública una vez se haga la homologación del sistema.

- La empresa **MOSE de Servicios de Ingeniería**[13] ha desarrollado conjuntamente con personal técnico y médico del Hospital del Mar un proyecto de respirador artificial.

  Han elaborado una primera maqueta a nivel de laboratorio y actualmente trabajando para que sea de fácil uso, transporte y manipulación. Esta ha sido probada físicamente al departamento de electromedicina del Hospital del Mar con resultados satisfactorios a nivel técnico en presencia de un médico especialista en respiración. El proyecto estaría preparado para proceder a la homologación y pruebas necesarias.

- La iniciativa **PROTON**, propuesta por la empresa Proton future, ha desarrollado un módulo distribuidor inteligente para intercalar entre el respirador y el sistema de tubos del paciente para llegar a ventilar 3 pacientes para ventilación no invasiva (por CPAP).

  El nuevo módulo distribuidor iría acoplado a un respirador ya comercializado en España: y el Respirador serie 980 de Puritan Bennett-COVIDIEN. Este respirador está diseñado para una gran variedad de pacientes: desde 3,5 a 150 kg; con olas inspiratorias de 2 ml a 315 ml. Al tratarse de una gran cantidad de pacientes se pueden elegir por necesidades similares en cuanto a la ayuda para respirar. Esta uniformidad de usos hace viable usar cada respirador para hasta 3 pacientes, para aumentar la capacidad asistencial.

  Es necesario que sean un grupo de pacientes (2 o 3) con el peso total menor de 150 Kg. Todos del mismo sexo y de unas alturas similares. Deben requerir ventilación no invasiva con máscara (no intratraqueal). Deben poder respirar espontáneamente. La ventilación no invasiva está indicada para pacientes que mantengan un impulso de la respiración estable y sostenible. La ayuda a la respiración se hace mediante una máscara facial completa tipo Puritan Bennett®.

  Es preciso intercalar entre el respirador y el sistema de tubos de los pacientes un nuevo módulo distribuidor inteligente. Las funciones del distribuidor son:
  - Que cada paciente reciba cada ola de inspiración el volumen de aire adecuado.
  - Que no haya contaminación entre los pacientes

  El módulo distribuidor consta de un cuerpo de gestión del gas respirable y un controlador con pantalla de Interfaz con el operador.

- **Bifurcadores MULTIVENT**. La alianza entre el Consorcio de la Zona Franca (CZF), HP (fabricante de maquinàría de impresión y 3D) , el centro tecnológico Leitat (Tecnio) y el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona han desarrollado adaptadores T (bifurcadores) o de más vías para poder multiplicar las capacidades del respiradores convencionales por 2, 3 o 4 enfermos con los mismos requerimientos ventilatorios.

  Este tipo de dispositivo no se considera un producto sanitario. No es necesaria ninguna autorización previa de la AEMPS.

MULTIVENT es un dispositivo que permite incrementar el número de personas que se conectó con un ventilador pulmonar. El producto está fabricado en poliamida 12 mediante un proceso de fabricación aditiva y está formado por una entrada hembra de diámetro 22mm conectable al ventilador y de 2 o más salidas macho de diámetro 22mm que permiten dividir el flujo de aire de salida del ventilador y conectar a más de un paciente al respirador[14].

Estos productos, además de poder multiplicar la capacidad de ventilación pueden servir para gestionar el riesgo de cualquier incidente que pueda producirse con el uso de los ventiladores de "campaña" desarrollados por la actual crisis conectando rápidamente el paciente a otro respirador mientras se resuelve la incidencia con el primero.

Se han realizado los controles de calidad y toxicidad segundo s las indicaciones de la AEMPS y controles de conexiones bajo presión positiva en el Hospital Vall d'Hebron (resistencia de conexiones a presiones máximas). Por seguridad se establece un criterio máximo restrictivo de uso de 72 horas (son dispositivos de uso temporal para evitar iatrogenia). La AEMPS valida estos controles de calidad y seguridad pero tiene la limitación de autorizar un producto para dar un uso distinto al autorizado en una máquina producida por un tercero (ventilador homologado).

Se ha establecido con la SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias) un registro de uso para trazar, identificar y notificar cualquier incidente adverso que pudiera producirse. Asimismo, se ha establecido que los pacientes susceptibles de compartir ventilador deberán compartir similar superficie corporal y similares necesidades ventilatorias. Para asegurar un buen uso de estos dispositivos se ha elaborado también un Protocolo de uso para ventilación compartida de 2 pacientes a partir del protocolo de la Columbia University Vagelos College Of Physicians & Surgeons Newyork-Presbyterian Hospital adaptando la iconografía por bifurcador MULTIVENT de 2 vías disponible en la web del proyecto [15].

A fecha 27 de marzo se está preparado para la producción masiva con todas las impresoras de HP instaladas y se puede suministrar en pocos días a toda España o compartir las especificaciones técnicas para que puedan reproducirse en otras partes del país.

En relación a estas piezas diseñadas para la ventilación de múltiples pacientes, la agencia AQUAS ha elaborado un informe rápido sobre los Ventiladores mecánicos para pacientes múltiples (20 de marzo de 2020) recomendando -en una situación extrema- hacer uso de

estos sistemas de ventiladores compartidos donde la evidencia, a pesar de ser muy escasa, muestra su factibilidad (por un tiempo limitado de uso).

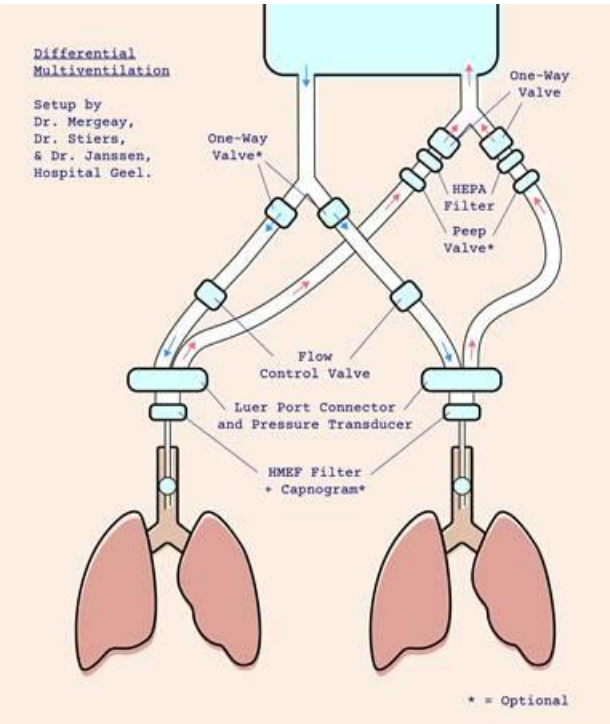
No obstante, con fecha 26 de marzo, diversas sociedades científicas y asociaciones de profesionales sanitarios estadounidenses emitieron un documento de consenso sobre el uso de un único ventilador para múltiples pacientes. En base a 5 artículos publicados entre 2006 y 2012, concluyen que los equipamientos actuales no permiten compartir ventiladores de manera segura.[16] Los motivos principales serían la dificultad en la monitorización, del seguimiento de alarmas, de la acción rápida en caso de emergencia y de ajuste a las necesidades individuales de cada paciente, considerando evoluciones clínicas diferenciadas.

Para salvar algunas de estas dificultades, los promotores de esta práctica están desarrollo protocolos[17] y recomendaciones de configuración para lograr " multiventilación diferencial". Estas recomendaciones, resumidas por un equipo de Bélgica son:

- Para evitar que los pacientes se activen la ventilación, el dispositivo se pondrá en ventilación forzada. En caso de que no tenga esta opción, establecer el umbral máximo de forma que sea posible revertirlo. Se recomienda parálisis o sedación de los pacientes para evitar el malestar que supone esta configuración y respiraciones espontáneas. Sin embargo, esta sedación o parálisis supone un mayor riesgo de complicaciones.
- Utilizar el modo de control de presión, con el PIP más elevado necesario de entre todos los pacientes. La válvula de este paciente debería estar completamente abierta y se deberían ajustar las otras válvulas según la necesidad de los demás pacientes.
- Para evitar interacciones indeseadas, se debe tener especial cuidado de las alertas de presión elevada, por lo que cualquier subida en la presión se pueda evacuar. El protocolo establece en el apartado G algunas configuraciones recomendables de las alarmas.
- Como las lecturas de O2 y CO2 no serían fiables, se recomienda monitorizar con capnografía individual
- E l máximo caudal permitido debería situarse en el máximo posible.
- Todavía no se ha probado el uso de válvulas PEEP individuales a los circuitos de expiración.
- Los pacientes deben compartir BPM, FiO2 y I: E ratio.
- Una de las complicaciones más probables es la hipercapnia y hay riesgo en el caso de autoPEEP en casos con obstrucción. Los casos COVID-19 con SARS presentan mucha variabilidad en la progresión de la enfermedad así como mucha variabilidad en PEEP, esto puede hacer necesario un ajuste regular de la ventilación.
- Para evitar que el incremento de la distancia entre el dispositivo y el paciente afecte su efectividad, se recomienda el uso de válvulas de un único sentido

Alternativas: adaptar dispositivos no-invasivos usos de ventilación invasiva, incluyendo BiPAP / CPAP .

Esquema de un ventilador para dos pacientes con ventilación diferencial:



- La iniciativa coordinada entre el **laboratorio 3D del Parc Taulí** (Instituto de Investigación e Innovación I3PT)[18] el **Colegio Oficial de Médicos de Barcelona** (COMB) y el **Colegio Oficial de Ingenieros Industriales de Cataluña** (EIC) con una serie de empresas ubicadas en Cataluña como hp, BCN3D, AVINENT, etc. Mediante su web, han puesto a disposición de todos las diferentes piezas y accesorios que han diseñado como los repuestos para respiradores, que al no ser productos sanitarios no es necesaria la aprobación de la AEMPS y pueden ser usados con la aprobación por parte del centro sanitario donde se aplicarán. También facilitan otros diseños (por ej. La válvula para adaptar una máscara tipo Decathlon para hacer CPAP). Tienen un formulario de solicitud de unidades (los hospitales pueden pedirlas)[19] que validan entre el Parc Taulí y el COMB, el EIC gestiona la coordinación de la producción de las empresas de 3D y el COMB es el centro de recepción de materiales y distribución. En este proceso de producción se asegura la trazabilidad y no se aceptan " pequeños makers " (personas con impresoras 3D en casa) para producir estas piezas, pero estos pueden fabricar las pantallas protectoras que tienen validada en su página web (tampoco es un producto sanitario). Por lo tanto, aunque los diseños son en abierto, la gestión de pedidos y producción se hace de forma profesional. Las piezas que se fabrican son gratuitas. Algunas de las piezas ya no las fabrican con 3D sino por inyección de plástico.

- **Sodeca**[20] produce boquillas para respiraderos de hospital con impresoras 3D. La empresa de ventiladores industriales de Ripoll pone a disposición el material a los centros de Vic y Campdevànol. Pueden imprimir entre 20 y 30 diarias. Son piezas de un solo uso de los respiraderos de las UCI y, por tanto, uno de los materiales que se usa más.

- La compañía tecnológica catalana **BCN3D**, que habitualmente ya trabaja con la sanidad y la industria automovilística, ha ofrecido su granja de 63 impresoras para acelerar la producción de máscaras y ventiladores. Aceptan proyectos en una cuenta de correo electrónico.

- Se ha identificado también tres proyectos Open Source donde se hace distribución del diseño de este tipo de productos.

Iniciativas relacionadas con CPAP

- La empresa **Técnicas Biomédicas para la Salud SL** [21] (TBIOM) ha creado un dispositivo de CPAP portátil configurable adaptado para poder aplicar respiración asistida no invasiva.

- La empresa **ISINNOVA**[22] ha trabajado en la adaptación de una máscara utilizada para hacer inmersión, en una de útil para a aparatos de C-PAP. La empresa **Decathlon** es la encargada de facilitar las máscaras [23].

EASY COVID19 escafandra (máscara) de emergencia para respiradores hospitalarios para afrontar la eventual escasez de máscaras hospitalarias C-PAP para terapia subintensiva, derivada de la pandemia de COVID-19. Se trata de la fabricación de una máscara respiratoria de emergencia, adaptando una máscara de snorkel comercial (Easybreath del Decathlon). Se diseñó un componente, la válvula Charlotte, que se ha patentado para poder hacer libre uso. Esta iniciativa es sin ánimo de lucro y toda la información está accesible públicamente en su página web.

Ni la máscara ni la conexión de la válvula están certificadas ni autorizado su uso excepcional por interés de la salud por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Iniciativas sobre lentillas intranasales

- El **Hospital del Mar** está trabajando en un sistema comercial de lentillas intranasales (humidificador con generador de alto flujo nasal integrado) [24] que podría ser muy útil para los enfermos que no se pudieran intubar o para evitar que se deterioraran y acabaran intubados. Parece que tiene buenos resultados, pero no tienen suministros.

Estas lentillas de alto flujo pueden dar una oportunidad de sobrevivir a los que no se intuben, llevan un manómetro y una mezcla de gases. Incluso con la boca cerrada hace un poco de peep, presión espiratoria positiva, humidifica y ventila eficientemente. Permitiría montar unidades de semicríticos sin intubar, pero se necesitarían masivamente.

Otras iniciativas de dispositivos sanitarios

Máscara con filtro Covid-19 3DDF (3D Decathlon Filter), iniciativa de la empresa MOS (More On Simplicity) de Barcelona. Proyecto de una máscara de protección para los profesionales sanitarios en base a una máscara de buceo de Decathlon a la que se le ha acoplado un filtro, mediante una pieza que se ha fabricado con impresión 3D. No es un producto sanitario si no un equipo de protección individual y no ha sido homologado.

Todo el desarrollo se ha llevado a cabo desde MOS, con la estrecha colaboración de Grifols. La validación se ha realizado en el Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona, con la participación del Dr. Rafael Padrós de este hospital.

La máscara de protección 3DDF está formada por 3 piezas:

1.Máscara snorkel Decathlon. Características:
- La máscara Decathlon cumple muchos requisitos para convertirse en una máscara de protección para los profesionales sanitarios.
- Protección integral de la cara.
- Membrana interior que separa los ojos de la boca y la nariz.
- Fácil de adaptar para colocar un filtro que cumpla los requisitos.
- Fácil de desinfectar.
- Stock suficiente.

2. Filtro. Debido a la alta demanda actual de productos médicos, se ha decidido incorporar un filtro proveniente de otros sectores. Características:
- Modelo: Filtro Camfil
- Filtro de alta durabilidad.
- Tamaño reducido para un uso cómodo.
- Altas prestaciones de filtrado.
- Opción de colocar 1 filtro superior, un inferior o ambos.

3. Conector. Para unir los 3 componentes, se ha diseñado un conector. Este puede estar fabricado en inyección de plástico o impresión FDM.

En definitiva, esta máscara se caracteriza por:
- Protección completa.
- Filtro superior a los filtros FFP3.
- Durabilidad del filtro y de todo el equipo muy elevado. No es un fungible.
- Esterilización en frío con Peróxido de hidrógeno.
- Máscaras fáciles de conseguir. Decathlon las ha puesto a disposición y se puede hacer una llamada a la ciudadanía.

Se dispone de unas instrucciones de montaje, de un informe técnico, la información técnica del filtro, y los resultados de la prueba de validación en la práctica clínica en un grupo de profesionales de enfermería y médico del área de críticos así como la prueba de esterilización en frío con peróxido de hidrógeno.

Esta recopilación de iniciativas no es exhaustiva y sabemos que hay otras que también se están llevando a cabo aunque no tenemos una mínima información. Por ello, nuestro objetivo es actualizar periódicamente este documento o bien facilitar información más actual mediante otra herramienta, siempre éstas u otras iniciativas esté disponible.

INICIATIVAS FUERA DE CATALUÑA

Fuera de Cataluña, se han identificado las siguientes iniciativas de interés:

- Proyecto RN C19 promovido por el consorcio de 15 empresas de Navarra bajo la Coordinación de Noxon Tech para desarrollar un ventilador.

El respirador está basado en un sistema AMBU accionado por un actuador automático de diseño propio que incluye sensórica y electrónica de control para lograr su correcto funcionamiento. Detalles de desarrollo técnico[25]:

- Mecánica simple de ágil industrialización.
- Motorización basada en correa estranguladora que actúa sobre el AMBU.
- Sistema de control electrónico con motor PAP silencioso y de precisión.
- Firmware de control en tiempo real con capacidad de generar movimientos controlados con aceleraciones en modo automático y asistidas mediante lazo cerrado.
- Interfaz de control con capacidad de ajuste de volumen, presión, y ratio de respiración.
- Monitorización del punto TRIGGER para actuar según impulso del paciente- Monitorización de% O2 (FiO2).
- Sistema de alarmas configurable.

Estado de desarrollo:

- Prototipo desarrollado, validación técnica interna finalizada.
- Ensayo con ovejas en el Centro de Investigación Médica Aplicada-CIM de Pamplona.
- Desarrollo: 30 prototipos la semana del 1 de abril para ensayo a partir de la semana siguiente dependiendo de los resultados de ensayo con animales.
- Documentación técnica requerida para AEMPS para prototipos de respiradores en elaboración y posterior solicitud de investigación clínica.
- Lanzamiento de campaña de *crowdfunding* semana del 6 de abril para el desarrollo de 500 respiradores en las próximas 2-3 semanas.
- Ensayo con pacientes potencial en Clínica Universitaria de Navarra y Cómo complejo Hospitalario de Navarra de la Servicio Navarro de Salud- Osasunbidea , dependiendo de resultados.

- La **Consejería de Ciencia, Innovación y Universidad de Asturias** coordina un consorcio en el que participan un equipo de ingenieros (Reesistencia Team), la Escuela Politécnica de Ingeniería de Gijón, el Hospital Universitario Central de Asturias y otros centros de investigación y desarrollo. Este consorcio, que se estableció el 23 de marzo con el objetivo de concentrar esfuerzos en el desarrollo de ventiladores para impresión 3D [26].

En segundo lugar, el objetivo del consorcio es concentrar todos los esfuerzos en mejorar un único prototipo, facilitando el proceso de diseño, la validación en animales y en humanos y minimizando también la carga administrativa del proceso de acreditación y homologación.

Uno de los aspectos críticos de este tipo de dispositivos es que dispongan de una señal de alarma anticipada a su parada. En segundo lugar, es necesario que la frecuencia de ventilación se pueda adaptar a las características y necesidades del paciente.

- El **ventilador artificial automático de bajo coste ABU** (Automatic Breathing Unido) [27], de Clase I según los responsables (pero por la información que disponemos hace pensar que sea de clase II), ha sido desarrollado de forma rápida en Italia y podrá ser producido en breve para su exportación en cooperación con PBL y Omnidermal Biomedics en Suiza, en caso de que la demanda en Italia sea demasiado alta. Se dispone de información técnica y la declaración de conformidad (en inglés). Ya se han hecho pruebas funcionales con pacientes en un hospital de Italia. El precio es de 5.000 euros la unidad y ahora ya se podrían proporcionar 150 unidades.

  ABU es un dispositivo médico que transforma un dispositivo AMBU tradicional en un ventilador artificial real de tipo " Volume-targeted " utilizando sensores electrónicos de flujo y presión para controlar presión y volúmenes. ABU es capaz de automatizar el proceso de ventilación forzada, activando el dispositivo AMBU sin la ayuda del profesional sanitario, a través de una brida mecánica, y monitorizando electrónicamente los parámetros clínicos de:
  - Presión PEEP (presión mínima a finales de la exhalación)
  - Máxima presión del pico
  - Flujo de aire
  - Frecuencia respiratoria
  - Volumen corriente
  - Relación entre el tiempo de inhalación y la exhalación
  - Control sobre el porcentaje de la mezcla de oxígeno

  El sistema también contiene una válvula de seguridad que ventila si el sistema alcanza la presión máxima de 60 cm de H2O. El dispositivo puede ser utilizado en modalidad ' trigger ' por "destetar" pacientes extubados (weaning post ARDS), haciendo que sea más fácil para ellos acostumbrarse a la respiración normal.

  Durante la fase de aceptación permite asegurar una primera fase de ventilación a los pacientes intubados que necesitan un respirador estándar. Durante el alta, permite a los pacientes ser extubados y provistos de respiración asistida, facilitando el proceso de retomar la respiración normal.

- **The Open Ventilator** es un proyecto de Celera que, con el apoyo de la Universidad Rey Juan Carlos, ha diseñado un prototipo de ventilador que ha sido testado por un grupo de expertos médicos del Hospital 12 de Octubre.

Normativa en la Unión Europea

El registro sanitario de los dispositivos en la Unión Europea (UE) se gestiona de acuerdo con una de las tres Directivas de Dispositivos Médicos (MDD, por sus siglas en inglés "Medical Device Directive"):

- 901385/ EEC, sobre los productos sanitarios implantables activos (AIMDD, por sus siglas en inglés "Active Implantable Medical Device Directive").
- 93/42/EEC, sobre dispositivos médicos (MDD)
- 98/79/EC de dispositivos médicos para diagnósticos "in vitro" (DIVMS, por sus siglas en inglés " Diagnóstico In Vitro MEDICAL").

Para facilitar la comprensión de los requerimientos legales, la Comisión Europea ha consolidado una guía de implementación del reglamento de productos sanitarios vigente[28]. Sin embargo, los elementos claves se presentan a continuación.

Requisitos para el trámite de registro sanitario

- Tener la condición de fabricante o disponer de un representante autorizado de la UE (EC REP) en el caso de que el fabricante legal del producto sea una empresa que esté ubicada fuera de la Unión Europea.

- Una documentación técnica y científica que tenga en cuenta los siguientes requisitos esenciales:
  - La seguridad para el paciente
  - La funcionalidad del producto
  - La seguridad en el uso
  - El transporte y almacenamiento
  - Riesgos y beneficios
  - Requisitos de diseño y construcción

Clasificación de los Ventiladores/Respiradores

Son productos para Anestesia y Respiración, clasificados como Sistemas de Administración de Gases Medicinales (Clase IIb)

Clase IIb : Los dispositivos que presentan un riesgo medio a los pacientes y pueden estar sujetos a la evaluación del sistema de calidad, así como la certificación de los productos de terceros y del sistema. En general son parcial o totalmente implantables y pueden modificar la composición biológica o química de los fluidos corporales.

Tal como se ha presentado anteriormente, ante la situación por la pandemia de la Covidien-19, la AEMPS ha elaborado con fecha del 27 de marzo de 2020 unas directrices para un procedimiento especial de aprobación mediante un proceso de investigación clínica (Anexo 1).

En una situación de normalidad los requisitos para tramitar la aprobación regulatoria (marca CE) de estos dispositivos serían los que se muestran en la siguiente tabla.

TABLA 3. Requisitos para tramitar la aprobación regulatoria (marca CE) de los productos sanitarios de clase IIb

Requisitos
Determinar la clase de dispositivo
Implementar un Sistema de Gestión de Calidad [a]
Ensayos clínicos (para demostrar "Seguridad", "Eficacia" (funcionalidad) como requisito deseable)
Dossier o archivo técnico (documentación para demostrar cumplimiento con los requisitos esenciales [b])
Dossier de diseño (sólo para clase III: información dossier técnico y datos de los ensayos clínicos aleatorizados)
Gestión de riesgos [c]
Determinar el fabricante legal del producto
Registro con una "autoridad competente" (delegado AEMPS como organismo notificado)
Declaración de conformidad
Marcado CE

La certificación ISO 13485 y el cumplimiento de un sistema de calidad es necesario para poder obtener la aprobación CE.
b Desempeño con 14 "requisitos esenciales" (más otros 54 subconjuntos) descritos en el anexo I de la Directiva de Dispositivos Médicos (MDD). Para las clases IIa y IIb se pide un análisis más detallado de la seguridad clínica y de uso del aparato.
c La norma de referencia y con más aplicabilidad en términos de gestión de riesgos es la ISO 14971

Clasificación de otros dispositivos relacionados con la ventilación mecánica

Adaptadores T (bifurcadores) y otros para multiplicar la capacidad del respirador (y otros componentes de las UCI)

Estos productos no tienen la consideración de producto sanitario. Se pueden utilizar bajo criterio clínico y previa validación de la funcionalidad y aprobación por el hospital donde se quiere usar. Hay que garantizar la calidad de estas piezas mediante validación clínica, calidad del material, no desprendimiento de partículas al someterse a un flujo de aire y verificar la ausencia de disolventes volátiles orgánicos (dependiendo de la tecnología de fabricación), calidad microbiológica y/o esterilidad.

No es necesaria ninguna autorización previa de la AEMPS. Esta situación también aplicaría a las piezas de repuesto utilizadas en las UCI.

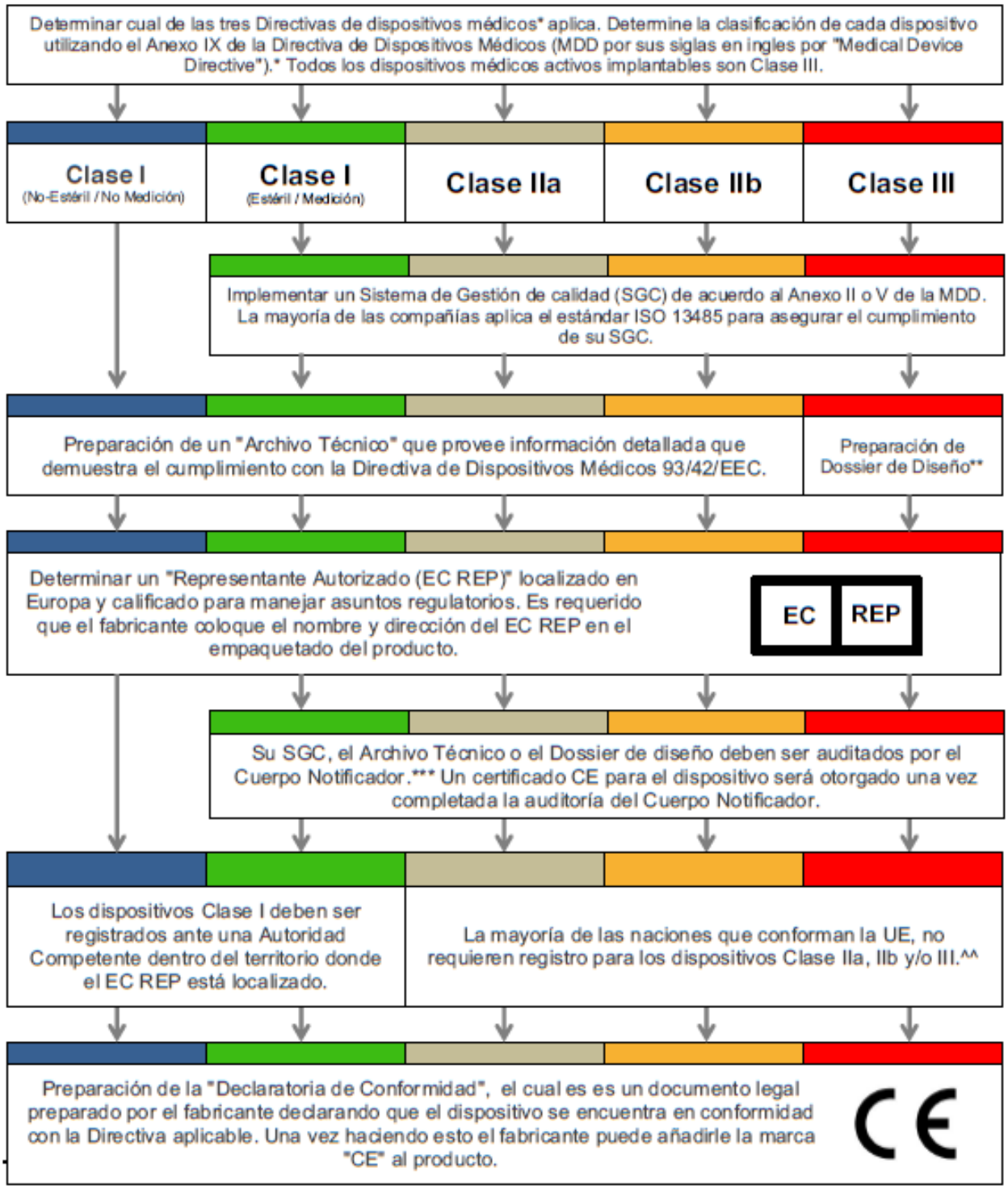
Las máscaras o escafandras con adaptador para usar en CPAP

Se trataría de un producto sanitario. Dada la situación de excepcionalidad por la pandemia de la COVID-19, en este caso se puede solicitar autorización de la AEMPS como uso compasivo desde cada hospital donde se quiera utilizar. Al presentar la solicitud a la AEMPS se aportará información sobre validación clínica, un análisis de riesgos y la calidad de la pieza que se ha fabricado para la adaptación (calidad del material, no desprendimiento de partículas al someterse a un flujo de aire y verificar la ausencia de disolventes volátiles orgánicos -dependiendo de la tecnología de fabricación-). Cuando la AEMPS lo autorice, se puede usar para diferentes pacientes, no hace falta una autorización individualizada por paciente. Previo al uso se debe pedir el consentimiento informado al paciente.

En la normalidad no se contempla la posibilidad de aplicar la vía de aprobación rápida a través del uso compasivo dado que en el caso de los productos sanitarios quedó derogada con un cambio normativo en 2004 (aunque esté todavía disponible en la web del AEMPS).

El adaptador que se usa para conectar los diferentes elementos que forman este CPAP no sería un producto sanitario en sí mismo, y podría tener la misma consideración que un bifurcador para ventiladores.

Diagrama regulatorio en Europa



Fuente: *Adaptado de EMERGO Group*

* Las Directivas Europeas aplicables a los dispositivos médicos incluyen la Directiva sobre productos sanitarios (93/42/CEE) y la Directiva de productos sanitarios implantables activos (90/385/CEE), que fueron modificadas por la Directiva 2007/47/CE. El diagrama anterior no es aplicable a los dispositivos de diagnóstico in vitro que son objeto de la Directiva en los dispositivos de diagnóstico in vitro (98/79/CE).

** Los dispositivos Clase III, así como los dispositivos implantables son susceptibles de requerir una cantidad importante de datos clínicos para su aprobación. Los ensayos clínicos realizados en Europa deben ser previamente aprobadas por una autoridad competente. Los datos clínicos existentes pueden ser aceptables. Todos los datos son revisados y aprobados por el organismo notificador.

*** Organismo Notificador = Significa un tercero acreditado dentro de la UE para llevar a cabo auditorías de las empresas de dispositivos médicos y sus dispositivos.
^ Un Certificado CE (emitido por un Organismo Notificador) no es aplicable en dispositivos Clase I, aparatos no-estériles o sin medición, ya que los fabricantes pueden "auto-declarar" su conformidad con la Directiva.
^ ^ Autoridad Competente = Término utilizado para describir ministerios de salud nacionales que son responsables de garantizar el cumplimiento de las Normas, Leyes o Directivas correspondientes en su mercado nacional.
^ ^ ^ Actualmente, algunos países exigen el registro de todos los dispositivos, independientemente de su clasificación. Algunos otros sólo exigen registro en aquellos dispositivos de alto riesgo.

Fabricación "in house"

La Unión Europea aprobó un nuevo reglamento (UE 2017/745) sobre medicamento y productos sanitarios la aplicación del cual se hará efectiva a partir del 26 de mayo de 2020 (plazo que probablemente quedará alargado debido a la actual situación del coronavirus). Esta norma autoriza a los responsables de los hospitales a desarrollar su propio material en un tiempo récord. Así, siempre que lo diseñen en sus instalaciones, que no lo utilicen otros centros y no se comercialice, la UE autorizó a los directores de cada hospital para crear y utilizar sus propios respiraderos.

Es lo que se conoce como fabricación "in house" (es decir, diseñados y fabricados en el propio centro y usados, exclusivamente, en el propio centro) mediante la impresión 3D o cualquier otra tecnología no es necesario el marcado CE[29] . En este caso no hay interés de comercializar, no hay otras alternativas en el mercado y el centro sanitario lo fabrica con las garantías de seguridad correspondientes (ver Anexo 2).

El nuevo reglamento no habla de plazos, sólo de cumplimiento de unos estándares mínimos y de la responsabilidad de los directores de los centros sanitarios.

Anexo 1. Procedimiento especial de aprobación mediante un proceso de investigación clínica de la AEMPS para ventiladores/respiradores

(https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/2020/NI-PS_11-2020-respiradores-pruebas-investigaciones.pdf?x33378)

MINISTERIO DE SANIDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

27 marzo 2020

INFORMACIÓN SOBRE PROTOTIPOS DE RESPIRADORES.

PRUEBAS DE SEGURIDAD Y REQUISITOS DE INVESTIGACION CLINICA

Los respiradores son productos sanitarios, regulados por la Directiva Europea de productos sanitarios 93/42/CEE de 14 de junio y el Real Decreto de productos sanitarios 1591/2009 de 16 de octubre.

Al igual que en el resto de los países de la Unión Europea, para comercializar productos sanitarios en España, éstos tienen que estar provistos del marcado CE, distintivo que declara la conformidad del producto con los requisitos de seguridad, eficacia y calidad establecidos en la legislación y que debe figurar en el etiquetado y el prospecto del producto.

Los productos sanitarios deben diseñarse y fabricarse de forma tal que su utilización no comprometa el estado clínico o la seguridad de los pacientes ni la seguridad y la salud de los usuarios, y en su caso, de otras personas cuando se utilizan en las condiciones y las finalidades previstas. Los productos deben cumplir los requisitos esenciales establecidos en el anexo I de la citada regulación que les sean aplicables, que incluyendo una evaluación clínica.

Debido a la situación generada por el COVID-19, la AEMPS ha recibido varias propuestas de desarrollos de prototipos de respiradores/ventiladores que no tienen marcado CE, para su utilización en centros sanitarios. Es por esto que se ha elaborado el presente documento indicando la documentación técnica y pruebas mínimas que tienen que realizarse en estos productos antes de su utilización en pacientes en el entorno de una investigación clínica siempre priorizando la seguridad de los pacientes.

Antes de la solicitud de la autorización de la investigación clínica se deberá remitir a la AEMPS para su evaluación la **DOCUMENTACION TECNICA** con información completa y detallada sobre el prototipo que incluya al menos:

- Especificaciones técnicas y el diseño de los prototipos de respiradores desarrollados: finalidad, configuraciones de uso, descripción de los principales elementos funcionales (piezas, componentes y materias primas), imágenes visuales como diagramas, fotografías y planos con la debida explicación, especificaciones funcionales para garantizar el uso seguro, instrucciones de uso y etiquetado.

- Identificación de equipos ya comercializados similares y determinar el grado de equivalencia técnica, funcional y clínica
- Breve análisis de riesgos.
- Identificación de requisitos de seguridad y funcionamiento, métodos utilizados para comprobar que son seguros y funcionan correctamente.
- Descripción del proceso de fabricación y controles que se realizarán en rutina.
- Resultados de los **ensayos preclínicos** realizados que tienen que incluirán:
    - **Pruebas de funcionamiento en modelos humanos**, simuladores de pacientes y/o pulmón artificial. En estos estudios se revisa el funcionamiento del equipo y su comportamiento en modelo humanos, así como los parámetros que se han medido y comprobar una simulación de como funcionara el producto en pacientes.
    - **Resultados de la validación** traslacional del dispositivo de ventilación mecánica invasiva en **el modelo porcino**
    - **Ensayos de seguridad funcional del prototipo de respirador**. Los ensayos, dependiendo de las especificaciones del producto, deberán ser conformes con las normas técnicas disponibles (UNE EN ISO 60601-2-12, EN ISO 80601-1, UNE EN 794-3) y/o documentos de consenso de las autoridades sanitarias (MHRA, OMS, American Association for Respiratory Care)

Esta información deberá remitirse a pscontrol@aemps.es

INVESTIGACIÓN CLINICA

Una vez se hayan revisado los resultados de los ensayos anteriores, para su utilización en humanos se debe solicitar una **investigación clínica** a la AEMPS.

Las investigaciones clínicas con productos sanitarios están reguladas por los Reales Decretos 1591/2009 de productos sanitarios y el RD 1616/2009 de productos sanitarios implantable activos. Deben ser autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y obtener el dictamen favorable de un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) así como la conformidad de la Dirección de los Centros que vayan a participar en la investigación.

Los Reales Decretos anteriormente mencionados junto con toda la información sobre el procedimiento para la solicitud de autorizaciones de investigaciones clínicas con productos sanitarios (circular 07/2004), tasas (código 8.19) etc. la puede localizar en nuestra página web: https://www.aemps.gob.es/productos-sanitarios/investigacionclinica-productossanitarios/

Para la aprobación de investigación como mínimo sería imprescindible que presentara a la AEMPS la siguiente documentación al buzón de Investigaciones Clínicas con Productos Sanitarios psinvclinic@aemps.es :

- Título de la investigación
- Centros en los que se va a realizar y datos de contacto de la persona a quién remitir la autorización
- Nombre del promotor. Persona física, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de la investigación clínica. Por ejemplo el promotor podría ser el fabricante o diseñador del prototipo, una fundación, un hospital, etc.
- Aprobación del comité ético
- Conformidad de la Dirección del centro

- Investigador principal, responsable de un equipo de investigadores que realiza una investigación clínica en un centro
- Conformidad de la AEMPS a las pruebas y documentación técnica presentada.
- Protocolo de investigación abreviado y firmado por el investigador principal que incluya al menos:
    - Título de la investigación clínica
    - Justificación
    - Objetivo
    - Criterios de inclusión y exclusión de pacientes
    - Parámetros para medir que es seguro y eficaz, métodos y cuando serán medidos
    - Descripción del tratamiento previsto de los datos
    - Un documento a modo de manual del investigador donde explique cómo son los respiradores, sus especificaciones, cómo los fabrican, qué pruebas les han hecho (funcionales, modelos humanos, simuladores, pulmón artificial, etc.) y análisis de riesgos somero.
    - Plan de seguimiento de pacientes y comunicación de incidentes.
    - Instrucciones de uso y etiquetado previsto para los respiradores en los que quede claro que es un respirador que son exclusivamente para la investigación clínica.

Anexo 2. El reglamento UE 2017/745 sobre productos sanitarios[1]

Artículo 5 Introducción en el mercado y puesta en servicio

1. Un producto únicamente podrá ser introducido en el mercado o puesto en servicio si cumple lo dispuesto en el presente Reglamento siempre que se suministre debidamente y se instale, mantenga y utilice correctamente conforme a su finalidad prevista.

2. Los productos cumplirán los requisitos generales de seguridad y funcionamiento que figuran en el anexo I que les sean aplicables,[2] teniendo en cuenta su finalidad prevista.

3. La demostración de la conformidad con los requisitos generales de seguridad y funcionamiento deberá incluir una evaluación clínica con arreglo al artículo 61.

4. Los productos fabricados y utilizados en centros sanitarios se considerarán que han sido puestos en servicio.

5. Con la excepción de los correspondientes requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I, los requisitos del presente Reglamento no se aplicarán a los productos fabricados y utilizados exclusivamente en centros sanitarios establecidos en la Unión, cuando se cumplan todas las condiciones siguientes:

a) que los productos no se cedan a otras personas jurídicas;

b) que la fabricación y uso de los productos tengan lugar en el marco de sistemas de gestión de calidad apropiados;

c) que el centro sanitario justifique en su documentación que no pueden satisfacerse las necesidades específicas del grupo de pacientes al que se destinan los productos, o no pueden satisfacerse con el nivel de funcionamiento adecuado, mediante otro producto equivalente comercializado;

d) que el centro sanitario facilite a su autoridad competente,[3] previa solicitud, información sobre el uso de dichos productos en la que se incluirá una justificación de su fabricación, modificación y uso;

e) que el centro sanitario formule una declaración, que se hará pública, en la que consten:

i) el nombre y la dirección del centro sanitario fabricante,

ii) los datos necesarios para identificar los productos,

iii) una declaración de que los productos cumplen los requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I del presente Reglamento y, en su caso, información sobre los requisitos que no se satisfacen plenamente, junto con una justificación motivada al respecto;

f) que el centro sanitario elabore una documentación que haga posible conocer la instalación de producción, el proceso de producción, el diseño y los datos de funcionamiento de los productos, incluida la finalidad prevista, y que sea suficientemente detallada para que la autoridad competente pueda evaluar si se satisfacen los requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I del presente Reglamento;

g) que el centro sanitario adopte todas las medidas necesarias para garantizar que todos los productos se fabrican de conformidad con la documentación indicada en la letra f), y

h) que el centro sanitario examine la experiencia adquirida con el uso clínico de los productos y emprenda todas las acciones correctivas necesarias.

Los Estados miembros podrán exigir que dichos centros sanitarios presenten a la autoridad competente toda la información adicional pertinente sobre los productos que hayan sido fabricados y utilizados en su territorio. Los Estados miembros conservarán la facultad de restringir la fabricación y el uso de cualquier tipo específico de productos de este tipo y se les permitirá el acceso a las actividades de los centros sanitarios y a inspeccionarlas.

Anexo 3. Plantilla con los requisitos de la DOCUMENTACIÓN TÉCNICA solicitada por la AEMPS en el procedimiento especial de aprobación (cedida por Leitat)

Logo Empresa / Centre Tecnológic

NOMBRE dispositiv

Tipo de dispositivo por ej.: RESUCITADOR AUTOMATIZADO

***Dossier Técnico**

El presente proyecto ha sido realizado por siguiente consorcio:

- **A**
- **B**
- **C**

Con el liderazgo científico de… Investigadores Principales estudio clínico

Versión	Fecha	Descripción
V1	00/03/2020	Versión original
V2	00/03/2020	Cambios solicitados por AEMPS en los puntos: 1.6 (ANEXO II), 3 y 5
V3	00/03/2020	Cambios solicitados por AEMPS: Añadido el punto 1.3.8 – Descripción resucitador utilizado

Fecha, x de xx de 2020

DOCUMENTACIÓN TÉCNICA XX

1. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS:

1.1.Finalidad y objetivos

Introducción
Qué es el dispositivo
Qué no es
Qué permite

- **Objetivos fisiológicos:**

Dependerá de las prestaciones del equipo de las prestaciones del equipo

- **Objetivos clínicos:**

Clínicamente qué conseguiremos

1.2.Configuraciones de uso

Describir funcionamiento

Especificaciones técnicas (ejemplo):

DIMENSIONES MÓDULO	
Ancho	
Alto	
Profundidad	
Peso	
VALORES ELÉCTRICOS	
Voltaje	
Potencia	
PARÁMETROS MECANICOS DEL RESPIRADOR	
Volumen corriente	
Caudal máximo (VMAX)	
Frecuencia respiratoria (rpm)	
Xxx	
Xxx	
MODO RESPIRACIÓN PERMITIDO	
Obligatorio	
Espontáneo	
TIPO DE VENTILACIÓN PERMITIDO	
No invasiva (NIV)	
Invasiva (INV)	

Tabla 1. Especificaciones técnicas

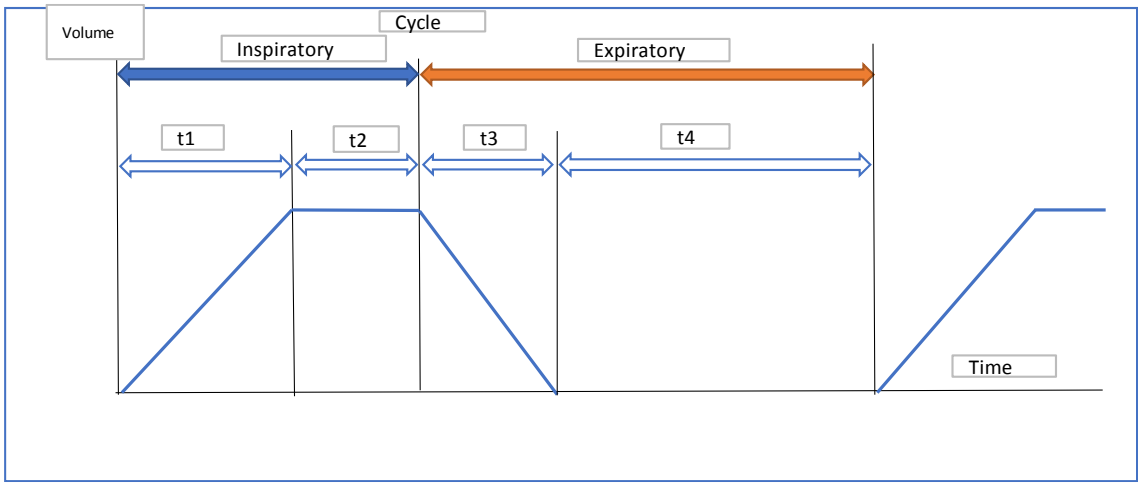


Ilustración 1. Diagrama ciclo respiratorio

El equipo tiene capacidad para determinar los tiempos xxxxx % del tiempo de ciclo.

Tipo de conexión eléctrica
***Conexión de electricidad**: 240 V*

1.3.Descripción de los principales elementos funcionales

Por ejemplo:

El dispositivo está compuesto de los siguientes 6 subconjuntos:

- *Un bastidor*
- *Un subconjunto mecánico*
- *Un motor*
- *Un subconjunto eléctrico/electrónico y una interfaz hombre máquina*
- *xxx*
- *xxx*

1.3.1. Bastidor

1.3.2. Subconjunto mecánico

1.3.3. Motor

Describir el motor y las características que le permiten trabajar de manera continua

1.3.4. Subconjunto eléctrico/electrónico e interfaz hombre/máquina

Descripción

1.3.5. Interfaz hombre/máquina (HMI)

Describir zonas interfaces, ilustrar pantallas, botonería, etc. y las acciones que puede hacer el operador sobre ellas para utilizar el equipo, para gestionar las alarmas, calibrar, etc.
Fotos y detalle técnico

1.3.6. Elemento específico de aquel equipo que sea crítico

1.3.7. Carcasa de protección del sistema

1.3.8. Resucitador – Otros

1.4.Imágenes visuales como diagramas, fotografías y planos

Planos detallados de cada pieza constructiva, montaje y esquemas eléctricos

Se adjuntan en el Anexo los planos correspondientes a diferentes piezas del equipo y esquemas eléctricos.

1.5.Especificaciones funcionales para garantizar el uso seguro

Describir muy detalladamente especificaciones funcionales para evitar errores de manipulación y garantizar el uso seguro tanto del personal sanitario como para el paciente. Instrucciones de uso.

Para la consulta del manual de instrucciones de uso completo consultar el anexo 2.

1.6.Etiquetado

Adjuntar etiqueta descriptiva con toda la información legal de aquel equipo, controles de calidad, etc.
Y el disclaimer "Equipo de uso exclusivo en investigación"

2. IDENTIFICACIÓN DE EQUIPOS YA COMERCIALIZADOS SIMILARES

Prestaciones diferenciales y comparativa si es preciso

3. ANÁLISIS DE RIESGOS

Os adjuntamos el esquema de risk assessment que utilizamos normalmente en la práctica asistencial.

En la siguiente tabla se muestran los valores y criterios utilizados para la evaluación de riesgos:

Probabilidad	Significado	Valor
Frecuente	Es probable que suceda muchas veces (ha ocurrido frecuentemente)	5
Ocasional	Es probable que suceda algunas veces (ha sucedido con poca frecuencia)	4
Remoto	Es poco probable que ocurra, pero no imposible (rara vez ha ocurrido)	3
Improbable	Es muy poco probable que ocurra (no se sabe si ha ocurrido)	2
Sumamente improbable	Es casi inconcebible que ocurra el evento	1

Severidad	Significado	Valor
Crítico	Daño permanente, discapacidad o muerte	5
Sério	Daño que requiere atención médica inmediata.	4
Moderado	Daño que requiere atención médica menor (cortes, contusión, etc.)	3
Menor	Daño menor y de corta duración (raspaduras, picores, etc.)	2
Despreciable	No es necesario ningún tipo de intervención.	1

Matriz	Probabilidad	Sumamente improbable	Improbable	Remoto	Ocasional	Frecuente
Severidad		1	2	3	4	5
Despreciable	1	A	A	A	Moderado	Moderado
Menor	2	A	A	Moderado	Moderado	Moderado
Moderado	3	A	Moderado	Moderado	Moderado	No aceptable
Sério	4	Moderado	Moderado	Moderado	No aceptable	No aceptable
Crítico	5	Moderado	Moderado	No aceptable	No aceptable	No aceptable

A	Aceptable sin necesidad de control de riesgos. Se puede implentar el control de riesgos si se consider
Moderado	Es necesario hacer un estudio detallado para poder implementar un sistema de control de riesgos.
No aceptable	Riesgo inaceptable, no se puede operar bajo estas condiciones.

Tabla 2. Criterios de probabilidad y severidad de riesgos

4. REQUISITOS DE SEGURIDAD Y FUNCIONAMIENTO

Descripción detallada elemento a elemento y norma a norma del documento de recomendación de la AEMPS

5. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Y CONTROLES

Detallar la cadena de montaje, operadores puntos de control de calidad intermedios y validaciones calibraciones de los elementos críticos en base al Risk assesment y a la descripción funcional del equipo

5.1.Plan de fabricación de piezas.

En estos puntos se espera demostración de capacidad de industrialización y escalabilidad

5.1.1. Diseño de piezas

5.1.2. Descripción y planos de cada pieza

5.1.3. Fechas y volúmenes de fabricación de piezas

Aquí se espera descripción de la cadena de proveedores, garantías de suministro y escalabilidad del proceso, recordar que no se autorizarán capacidades productivas manuales o de pocas unidades

5.2.Fabricación del chasis exterior:

5.3.Ensamblaje del conjunto

5.4.Plan de control funcional

Verificaciones, detalladísima en los elementos críticos, Controles de Calidad, Trazabilidad de las piezas, fabricación, números de lote

6. RESULTADOS DE LOS ENSAYOS PRECLÍNICOS

Aquí se deben documentar pruebas "in vitro" / estudios con simuladores, calibrados y homologados.
Pruebas "in vivo", en animal, pudiendo justificar modelo animal sano o animal por la patología a tratar según las prestaciones que el equipo desee demostrar.

6.1.Pruebas de funcionamiento en modelos humanos (simuladores)

En base a las prestaciones del equipo

Se debe planificar una plantilla sobre las diferentes hipótesis a verificar, justificarlas y cumplimentar la tabla
Descripción detallada del simulador, características, prestaciones, controles de calidad y calibraciones

Compliancie (ml/cmH_2O)	Resistencia (cm/L/s)	PEEP cmH_20	Presión Pico	Vol corriente Máximo (mL)

6.2.Resultados de la validación traslacional en modelo porcino

Se deben reproducir "in vivo" los resultados obtenidos con el simulador, en caso de un respirador se añadirían resultados funcionales clínicos, gasometría, pO2, pCO2, volumétricos i mecánicos del equipo.

Según el dispositivo valorar si la validación "in vivo" se realiza en un modelo animal sano o con modelo animal que reproduzca el cuadro clínico.

6.3.Ensayos de seguridad funcional del prototipo de respirador.

Aquí están todas las recomendaciones de seguridad de la MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*),

Añadir -hay diferentes ensayos externos para garantizar que la máquina es segura y fiable, a título de ejemplo ilustrativo:

Ensayos de Fiabilidad y durabilidad extremo

Según normas UNE

Ensayos de seguridad y funcionalidades eléctrica

Ensayos según documento emitido por LCOE y AEMPS y realizados por un organismo certificador externo, laboratorio independiente.

Ensayo de compatibilidad electromagnética:

De la misma manera que la seguridad eléctrica, se deberán de realizar estos ensayos por un laboratorio externo independiente.

ANEXO I – PLANOS

ANEXO II - MANUAL DE INTRUCCIONES

ANEXO III - HOJA DE MONTAJE

ANEXO IV - ESPECIFICACIONES TÉCNICAS RESUCITADORES

Referencias

1. Artículo 10.3.i del Real Decreto 1087/2003, de 29 de agosto (B.O.E. 30-0803), por el que se establece la estructura orgánica del Ministerio de Sanidad y Consumo, establece que "Corresponde a la AEMPS autorizar, suspender o limitar la utilización excepcional, en interés de la salud, de determinados productos sanitarios".
2. Reglamento UE 2017/745 sobre productos sanitarios (https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=ES)
3. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/productossanitarios/2020-productossanitarios/situacion-actual-de-evaluacion-de-respiradores-artificiales-en-proceso-de-autorizacion-por-la-aemps/
4. Esta plantilla ha sido cedida por Leitat Centre Tecnològic https://www.leitat.org/castellano/
5. Fuente: diario Ara (https://www.ara.cat/societat/respiradors-3D-podrien-arribar-hospitals-aquesta-coronavirus-covid-19_0_2423157842.html; https://www.ara.cat/economia/coronavirus-covid-19-respirador-impressio-3d_0_2421357959.html)
6. https://www.elperiodico.com/es/sociedad/20200319/ingenieros-barcelona-crean-oxygen-respirador-de-emergencia-casero-7896588
7. https://oxygen.protofy.xyz/
8. https://gasn2.com/
9. https://foro.coronavirusmakers.org/index.php?p=/discussion/254/prototipo-respirador-mecanico-en-barcelona
10. https://www.promax.es/esp/
11. https://www.mecprivat.com/ca/
12. https://www.linkedin.com/posts/cdei-upc_cdei-automatitzar-respiradors-activity-6651144544920449024-OnJa
13. www.mose.cat
14. https://covid-leitat.org/bifurcadores/
15. https://covid-leitat.org/wp-content/uploads/2020/03/20200331_Protocolo_uso_compatido_ventilador_mecanico_Leitat.pdf
16. https://www.sccm.org/Disaster/Joint-Statement-on-Multiple-Patients-Per-Ventilato
17. https://www.gnyha.org/wp-content/uploads/2020/03/Ventilator-Sharing-Protocol-Dual-Patient-Ventilation-with-a-Single-Mechanical-Ventilator-for-Use-during-Critical-Ventilator-Shortages.pdf
18. https://3dcovid19.org/
19. http://www.tauli.cat/institut/planificacio-quirurgica-impressio-3d/covid-3d/
20. https://www.sodeca.com/ca
21. https://www.fenin.es/about_us/1947
22. https://www.isinnova.it/easy-covid19-eng/
23. https://www.lavanguardia.com/vida/20200328/48136128908/el-hospital-de-granollers-pide-mascaras-de-buceo-decathlon-para-respiradores.htm
24. https://www.fphcare.com/es-es/hospital/adult-respiratory/optiflow/ https://www.fphcare.com/es-es/products/airvo-2-system/
25. Informació tècnica del prototip: http://rnc19.es/detalles-tecnicos/
26. https://www.coronavirusmakers.org/index.php/es/prototipos
27. Video: https://we.tl/t-jrxbNWptAa

28. https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_en
29. Reglamento UE 2017/745 sobre productos sanitarios (https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=ES)
30. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=ES
31. El anexo 1 de requisitos generales de seguridad y funcionamiento hace referencia, en diversos puntos, a la relación beneficio-riesgo, la gestión de riesgos y medidas para su control.
32. Se entiende que se trata de la DG de Ordenación y Regulación Sanitaria del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.