Ventiladors mecànics i altres dispositius sanitaris per la crisi de la Covid-19: iniciatives, regulació i recomanacions

Data: 7 d'abril de 2020 (amb actualització continuada)

Punts d'interès

- COVID-19 podria superar el nombre de ventiladors (o respiradors) mecànics disponibles i altres dispositius necessaris per tractar els pacients afectats. Això ha provocat l'interès en el disseny i la fabricació dels mateixos (o components) mitjançant la tecnologia d'impressió 3D o altres processos.

- Un dels principals aspectes a tenir en compte és el de la seguretat dels productes/materials sanitaris, per la qual cosa s'ha de garantir que compleixen els requisits essencials que es preveuen a la directiva europea actual sobre productes sanitaris (Directiva 93/42/CEE) que, en una situació de normalitat, s'acredita mitjançant el marcatge de conformitat CE.

- D'acord amb aquesta directiva:

  - Els ventiladors mecànics són productes sanitaris de classe IIb.
  - Els adaptadors T (bifurcadors) o similars per multiplicar la capacitat dels ventiladors a 2-4 pacients no es consideren productes sanitaris.
  - Les màscares o escafandres amb adaptador per usar en CPAP són productes sanitaris de classe II.
  - Els productes personalitzats estan contemplats com a productes sanitaris, fet que inclou els que es fabriquen mitjançant la impressió 3D.

- Tots aquells productes que tinguin la consideració de producte sanitari i que no disposin de marcatge CE, per poder ser usats, haurien de tenir una autorització d'ús excepcional en interès de salut de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS)[1], o bé usar-los en un context de recerca clínica. En ambdós casos s'ha de disposar d'un dossier tècnic en el qual constin les especificacions tècniques de disseny, construcció i control del producte i una avaluació dels riscos en relació amb el compliment dels diferents requisits essencials que ha de complir el producte en les condicions d'ús i finalitat previstes. Així mateix, també s'ha de contemplar un seguiment de l'experiència clínica en la seva utilització i la vigilància de l'aparició de possibles incidents adversos.

- En el cas dels **ventiladors mecànics**, i atesa la situació per la pandèmia de la Covid-19, l'AEMPS ha elaborat amb data del 27 de març de 2020 les directrius per aquest **procediment especial d'aprovació mitjançant un procés d'investigació clínica** (Annex 1).

- Els **adaptadors T (bifurcadors) o similars** es poden utilitzar sota criteri clínic i prèvia validació de la funcionalitat i aprovació per l'hospital on es vol usar. Aquests productes, a més de poder **multiplicar la capacitat de ventilació**, poden servir per **gestionar el risc de qualsevol incident** que es pugui produir amb l'ús dels ventiladors de "campanya" desenvolupats per l'actual crisi connectant ràpidament el pacient a un altre respirador mentre es resol la incidència amb el primer.

- Les **màscares o escafandres amb adaptador per usar en CPAP** requereixen l'autorització de l'AEMPS com a ús compassiu que ha de demanar cada hospital on es vol fer servir.

- No obstant, no és necessari el marcatge CE en el cas de productes sanitaris **fabricats "in house"** (és a dir, fabricats en el propi centre i per ser usats, exclusivament, en el propi centre) mitjançant la impressió 3D o qualsevol altra tecnologia[2]. En aquest cas, no hi ha interès de comercialitzar, no hi ha altres alternatives en el mercat (ara per la situació d'extrema necessitat) i el centre sanitari ho fabrica amb les garanties de seguretat corresponents (vegeu Annex 2).

- Pel cas d'una **producció de tipus "industrial**" (impressió 3D o fabricació per a altres centres) en un escenari de necessitat no coberta, la fabricació "in house", des del punt de vista legal, no hi encaixa, atès que el Reglament europeu l'exclou explícitament (article 5.5. del Reglament (EU) 2017/745) i hauria d'anar per la via d'una autorització d'ús excepcional per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a través d'un procediment ràpid, atesa la situació d'emergència sanitària, i sota un procés d'investigació clínica.

- En qualsevol cas, sempre seria millor cobrir la demanda de la fabricació d'aquests productes a través d'un centre o empresa que tingui el coneixement, l'equip i els materials adequats, així com un sistema de qualitat òptim en la fabricació de productes sanitaris, i estigui ja autoritzat per la Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitària (DGORS) o per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

- A Catalunya i Espanya, igual que està succeint a Itàlia, diverses iniciatives estan donant resposta a aquesta problemàtica mitjançant la fabricació amb impressió additiva 3D de ventiladors/respiradors o algun dels seus components, així com altres tipus de fabricació.

- Diverses institucions i organismes estan recollint de forma múltiple les diferents iniciatives. Caldria fer confluir i complementar aquestes diferents fonts de recollida d'informació per tal de fer més eficient el procés i la resposta a les necessitats urgents del sistema sanitari.

Recomanacions

- Classificar el tipus d'equipament en desenvolupament d'acord amb la directiva de productes sanitaris per saber la normativa que s'hi aplica i el procediment regulador necessari.

- Coordinar-se entre les bústies de recollida d'iniciatives (Fundació TIC Salut i Social, Institut Català de la Salut, Col·legi Oficial de Metges de Barcelona, ACCIÓ, AQuAS, etc.).

    - De forma paral·lela, crear una bústia global i més propera a la ciutadania en el Canal Salut que inclogui aquella informació fonamental, especialment el tipus d'equipament, la situació reguladora i el volum de producció. De forma transitòria s'ha habilitat una bústia de recollida d'iniciatives a través d'un formulari en línia (per més informació contactar amb: AtiQ.aquas@gencat.cat).

- Establir un procés d'actuació coordinat entre els diferents organismes implicats per:

  - Coordinar la recollida de propostes
  - Valorar les propostes
  - Acompanyar-les en el procés de regulació necessari
  - Fer recomanacions de les indicacions clíniques
  - Determinar les necessitats de producció
  - Distribuir els dispositius

En aquest sentit, s'ha començat establint un grup de treball transversal amb participació del Departament de Salut, el CatSalut, el SEM, l'ICS, el Departament d'Empresa i Ocupació, Leitat, la Fundació TIC Salut i Social i l'AQuAS (per més informació podeu contactar amb: ATiQ.aquas@gencat.cat).

Contingut

Punts d'interès 1
Índex 4
Procediment especial d'aprovació mitjançant un procés d'investigació clínica 5
Iniciatives de ventilació mecànica a Catalunya 10
Leitat 1 – Leitat 2 10
Oxygen 10
Hospital d'Olot 11
Equips de busseig medicinal 11
Altres iniciatives relacionades amb la ventilació mecànica a Catalunya 11
Iniciatives relacionades amb CPAP 16
Iniciatives sobre lentilles intranassals 16
Altres iniciatives de dispositius sanitaris 16
Iniciatives fora de Catalunya 18
Normativa a la Unió Europea 20
Requisits per al tràmit de registre sanitari 20
Classificació dels Ventiladors/Respiradors 21
Classificació d'altres dispositius relacionats amb la ventilació mecànica 22
DIAGRAMA REGULATORI A EUROPA 23
Fabricació "in house" 24

Annex 1. Procediment especial d'aprovació mitjançant un procés d'investigació clínica de l'AEMPS per a ventiladors/respiradors 25
Annex 2. El reglament UE 2017/745 sobre productes sanitaris 28
Annex 3. Plantilla amb els requisits de la DOCUMENTACIÓ TÈCNICA sol·licitada per l'AEMPS en el procediment especial d'aprovació (cedir per Leitat) 30

Referències 39

Procediment especial d'aprovació mitjançant un procés d'investigació clínica

La crisi sanitària de la COVID-19 està suposant un elevat i creixent nombre de pacients que necessiten suport ventilatori invasiu en les Unitats de Cures Intensives. Aquesta situació genera una necessitat de ventiladors mecànics per sobre de la disponibilitat habitual, la qual cosa ha suposat diverses consultes de projectes de fabricació de respiradors/ventiladors, tant d'impressió 3D com adaptacions o prototips nous[3], que ja que es tracta de productes sanitaris (classe IIb), estan regulats per la Directiva Europea de productes sanitaris 93/42 / CEE de 14 de juny i el Reial Decret de productes sanitaris 1591/2009 de 16 d'octubre.

Per possibilitar el seu ús en condicions de seguretat i així poder agilitzar la seva disponibilitat en centres hospitalaris, l'AEMPS ha elaborat unes directrius (INFORMACIÓN SOBRE PROTOTIPOS DE RESPIRADORES. PRUEBAS DE SEGURIDAD Y REQUISITOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA incloses també a l'Annex 1) indicant la documentació tècnica i proves mínimes que han de realitzar-se en aquests productes abans de la seva utilització en pacients en l'entorn d'una investigació clínica, sempre prioritzant la seguretat dels pacients. Per altres dispositius classificats de forma similar (Classe II), la informació necessària probablement seria similar. Vegeu un resum a la Taula 1.

Abans de la sol·licitud de l'autorització de la investigació clínica s'ha de remetre a l'AEMPS per a la seva avaluació la DOCUMENTACIÓ TÈCNICA amb informació completa i detallada sobre el prototip (incloent els resultats dels assaigs preclínics). Per tal de facilitar l'elaboració d'aquesta documentació es proporciona a l'Annex 3 una plantilla que recull els diferents requisits sol·licitats per l'AEMPS[4].

Un cop s'hagin revisat els resultats anteriors, per a la seva utilització en humans s'ha de sol·licitar una investigació clínica a l'AEMPS.

Les investigacions clíniques amb productes sanitaris estan regulades pels reials decrets 1591/2009 de productes sanitaris i el RD 1616/2009 de productes sanitaris implantables actius. Han de ser autoritzades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) i obtenir el dictamen favorable d'un Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC), així com la conformitat de la direcció dels centres que participin en la investigació.

Taula 1. Procediment especial d'aprovació mitjançant un procés d'investigació clínica i requisits d'informació (adaptació)*

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 determinación del 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 CLÍNICA 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 quien 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***	Título de la investigación clínica

	abreviado y firmado por el investigador principal que incluya al menos las siguientes especificidades:	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 son respiradores exclusivamente para la investigación clínica

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

* Abans que l'AEMPS elaborés aquest document pel cas dels ventiladors, un altre document de referència és el publicat per l'àgència anglesa Medicines and Healthcare products Regulation Agency (MHRA) sobre Rapidly Manufatured Ventilator System (RMVS). Disponible a: 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 publicarà o circularà un model de Protocol d'investigació clínica.

Alguns elements addicionals a considerar en aquest procediment són:

- La proposta de prototip hauria de ser el més semblant possible al de l'equipament convencional (per ex. un ventilador convencional).
- Els assaigs preclínics en models animals haurien d'incloure aquelles condicions clíniques més semblants a les reals en models simulats o animals (pulmons amb simulació de distrès, altres situacions menys extremes, etc.).
- En el moment que es proposi algun canvi en els components / mecanismes etc., s'haurà de tornar a començar tot el procés d'aprovació.
- Proves de durabilitat a realitzar: durabilitat tècnica (48 hores) i durabilitat en model animal porcí: 2 h la prova inicial per anar a un CEIC i segona prova de 6-12 hores (a confirmar per AEMPS).
- Els criteris d'inclusió i exclusió del protocol d'investigació clínica han de recollir en quins pacients estarà indicat el dispositiu en estudi (per ex. pacients en què es descarta aplicar un ventilador mecànic convencional per indicació del professional mèdic).
- No es demana comparació amb altres dispositius, només prova de concepte en alguns pacients (2-4 pacients); grandària de mostra no tancada.
- Hi ha d'haver el compromís de fer un registre d'ús per identificar i notificar qualsevol incident advers que pogués produir-se (comunicació d'efectes adversos per la via habitual).
- No cal enviar o presentar el dispositiu ventilador desenvolupat a l'AEMPS.
- Els productes no tindran marcatge CE.
- Per poder fabricar dispositius (aprovats de forma excepcional) en una altra empresa / centre s'ha de tornar a fer tota la sol·licitud.

D'altra banda, pel que fa a la investigació clínica amb productes sanitaris aplica el dictamen únic del projecte. Per tant, amb l'avaluació i aprovació per part d'un únic CEIC el projecte es pot fer en tots els centres sanitaris de Catalunya. També cal l'autorització de cada centre participant i l'establiment, amb cadascun d'ells, d'un contracte entre el promotor de l'estudi i la direcció de cada centre.

A més, en el cas de les iniciatives de Catalunya, cal tenir present que en aquests moments les Unitats de Cures Intensives (UCIs) estan sota comandament únic des de l'Hospital Vall d'Hebron.

A la Taula 2 s'inclou un resum de les iniciatives identificades a Catalunya en ventilació mecànica i la seva situació reguladora el més actualitzada possible.

Taula 2. Iniciatives identificades a Catalunya en ventilació mecànica: característiques i situació regulatòria*

Prototipus	Promotors	Tipus	Lideratge clinic	Validacio simulador	Validacio porci	Seguretat	Industrialitz	Experiencia sector salut	AEMPS	Estudi epidem. aprovacioAEMPS	Lliurament 8/04/2020	Fabricacio diaria	Terminis lliurament	Preu	Localitzacio altres centres produccio	Elements Addicionals
OxyGEN	Protofy xyz	Pressio	HClinic (Dr.Nicolas) Germans Trias /Dr.Priego	SI	SI	SI	SEAT, Recam Laser	NO	Aprovacio	Hclinic, Germans Trias	200	500	Immediat	SEAT assumeix els costos de produccio	SI	SEAT es planteja produir AMBUs
Leitat1	CZF+Leitat	Pressio	Parc Tauli (Dr.Blanch)	SI	SI	SI	CZF, HP	SI	Aprovacio	UCI única Catalunya (tots els hospitals)	50	100	Immediat	Sense cost pel sistema. Han aconseguit finançament privat (filantropia)	SI	Existeix demanda de transferencia del producte a altres palssos:UK..
DAR	GASN2	Volumetric	Hclinic (Dr.Nicolas)	SI	SI	SI	GASN2	SI	Documentacio lliurada	Pendent	15-20	100	Immediat	9300€/unitat	No	Funciona amb electrovalvules
Olot	Noel Alimentació	Volumetric	HOlot (Dr.Corominas)	SI	31/03, 6/4	No	Tavil	NO	No	Pendent	No	50	Immediat	Pendent de determinar	SI	
Respira	GPAlnnova	Pressio	Hclinic (Dr.Nicolas)	SI	SI	SI	GPAlnnova, Siemens, SMC,MAM,TEG	SI	Aprovacio	Hclinic, Germans Trias	10-20	100	1 dia	4000-5000€/unitat	Sota llicència	Disponibilitat elements electronica fins a 1500 unitats
Q-Vent	Qevtech	Pressio	Sant Pau (Dr.Guerra)	SI	SI	SI	Qevtech, Nissan, Eurecat	SI	Documentacio lliurada	UCI única Catalunya (tots els hospitals)	No	50		2500€/unitat	SI	Control remot il-limitat d'equips
Bellvitge	Doga	Pressio	HBellvitge (Dr.Dorca)	SI	NO	No	Doga	NO	No	Pendent				Pendent de determinar		

Iniciatives de ventilació mecànica a Catalunya

No és un recull exhaustiu, sinó un complement de la informació exposada a la Taula 2.

Leitat 1 – Leitat 2

L'Aliança entre el **Consorci de la Zona Franca** (CZF), **HP** (fabricant de maquinària d'impressió i 3D), el centre tecnològic **Leitat** (Tecnio) i la firma automobilística **Nissan** (pendent de confirmació) en col·laboració amb el **CatSalut**, a través del **Consorci Sanitari de Terrassa i el Consorci Sanitari Parc Taulí** de Sabadell per desenvolupar i fabricar respiradors automatitzats utilitzant tecnologia d'impressió 3D. En desenvolupament, dos dispositius de ventilació mecànica per impressió 3D (Leitat-1 i Leitat-2). El més desenvolupat és el Leitat-1.

Descripció iniciativa

Aquests respiradors, considerats d'emergència, són més senzills que els que hi ha a les Unitats de Cures Intensives (UCI) i permeten insuflar aire a pressió (i, per tant, a pacients anestesiats). El mecanisme es basa en automatitzar la pressió que es realitzaria a un ambú en un pacient intubat. Aquests respiradors 3D només es podran utilitzar temporalment per a situacions d'emergència, fins que els pacients es puguin reubicar i puguin utilitzar respiradors normals.

1 Fotografia del prototip de Leitat 1

El seu cost és unes 50 vegades inferior als respiradors més sofisticats. Les simulacions de respiració s'han fet amb maniquins i els plans de fabricació s'han posat a disposició del Ministeri de Sanitat perquè el model es pugui replicar allà on faci més falta. S'ha desenvolupat un primer disseny (Leitat-1) i un de segon millorat (Leitat-2). Un cop ajustats tots els paràmetres dels exemplars 3D, la producció podria ser d'entre 50 i 100 respiradors al dia, però hi ha una limitació: la disponibilitat dels components que el compren, és a dir, els que no es poden imprimir (motor i anemòmetre). Com a mínim, se'n podrien fer uns 600.[5]

Oxygen

La iniciativa Oxygen entre un grup de joves enginyers de Barcelona, l'Hospital i l'**Institut de Recerca Germans Trias i Pujol** (IGTP), **l'Hospital Clínic** i la firma

automobilística **Seat** per desenvolupar un respirador automatitzat tipus AMBU[6] a través de mitjans de producció estàndard.

Els plànols i les instruccions de muntatge es poden descarregar lliurement d'una web[7]. Per tal de poder fer una producció massiva han creat un altre disseny més adequat a aquests mitjans de fabricació, i ara tenen disponibles dues versions d'OxyGEN:

- OxyGEN-M o versió "M": fàcil de construir per a fabricants o tallers de prototips, construïbles en fusta o acrílic.

- OxyGEN-P o versió "P": per a producció massiva de metall, a escala industrial.

Una possible limitació d'aquesta iniciativa és la disponibilitat actual d'ambús (uns 600 a Espanya) per poder acoblar al desenvolupament que es realitza a més de les diferències mecàniques que tenen entre ells.

Hospital d'Olot

La iniciativa del Dr. Josep M Corominas (Cap Servei d'Anestèsia de l'Hospital d'Olot), que juntament amb dues empreses d'Olot intenten fabricar un respirador. Té freqüència respiratòria, volum corrent, limitació de pressió, alarma de pressió màxima, mínima, alarma de volum corrent màxim i mínim. Tenen el prototip gairebé acabat i a punt per passar proves més definitives.

Equips de busseig medicinal

Projecte de transformació d'equips de busseig medicinal en ventiladors mecànics de pressió positiva amb motiu del coronavirus del Departament d'Agricultura, Ramaderia, Pesca i Alimentació, Direcció General de Pesca i Afers Marítims i l'Escola de Capacitació Nauticopesquera de Catalunya.

Un equip multidisciplinari amb implicació de l'Escola de Capacitació Nauticopesquera ha estat treballant en la idea de produir respiradors d'ús hospitalari a partir d'instrumental propi de les activitats d'immersió. En l'equip ha treballat un metge de l'Hospital de Sant Pau expert en la matèria. Part del material es pot trobar en els diversos centres de busseig de Catalunya; una altra part (les electrovàlvules) s'ha d'adquirir externament.

Altres iniciatives relacionades amb la ventilació mecànica a Catalunya

- La iniciativa de l'empresa **GASN2**[8], la **Mútua de Terrassa** i el **Consorci Sanitari Parc Taulí** per desenvolupar un respirador volumètric alimentat per aire i oxigen[9].

- L'empresa **PROMAX ELECTRÓNICA S.L**[10] ha desenvolupat un respirador compacte imprès en 3D amb la col·laboració del Consorci Sanitari Parc Taulí de Sabadell.

- El grup de recerca **CDEI UPC** i l'empresa **Mecanitzats Privat** [11] han desenvolupat un mecanisme per automatitzar els respiradors manuals de la marca AMBU[12] .

El Sistema permet regular la freqüència de la respiració (entre 15 i 20 rpm) i el nivell de quantitat d'aire a introduir al pacient. El **#disseny** està desenvolupat amb xapa i peces mecanitzades com a alternativa a sistemes impresos en 3D per tal de poder donar un servei alternatiu. Actualment ja s'ha construït i assajat un primer prototip. S'està a l'espera de l'homologació de la màquina per part d'alguna entitat acreditada. La fabricació de forma seriada es pot iniciar de forma immediata. Tota la documentació del projecte serà publica un cop es faci l'homologació del sistema.

- L'empresa **MOSE de Serveis d'Enginyeria**[13] ha desenvolupat conjuntament amb personal tècnic i mèdic de l'Hospital del Mar un projecte de respirador artificial.

Han elaborat una primera maqueta en l'àmbit de laboratori i actualment estan treballant per tal que sigui de fàcil ús, transport i manipulació. Aquesta ha estat provada físicament al departament d'electromedicina de l'Hospital del Mar amb resultats satisfactoris a escala tècnica en presència d'un metge especialista en respiració. El projecte estaria preparat per procedir a l'homologació i proves necessàries.

- La iniciativa **PROTON**, proposada per l'empresa Proton future, ha desenvolupat un mòdul distribuïdor intel·ligent per intercalar entre el respirador i el sistema de tubs del pacient per arribar a ventilar tres pacients per ventilació no invasiva (per CPAP).

El nou mòdul distribuïdor aniria acoblat a un respirador ja comercialitzat a Espanya: el Respirador sèrie 980 de Puritan Bennett – COVIDIEN. Aquest respirador està dissenyat per a una gran varietat de pacients: des de 3,5 kg a 150 kg; amb onades inspiratòries de 2 ml a 315 ml. Ja que es tracta d'una gran quantitat de pacients, es poden triar per necessitats similars quant a l'ajuda per respirar. Aquesta uniformitat d'usos fa viable usar cada respirador per fins a tres pacients, per a augmentar la capacitat assistencial.

Cal que siguin un grup de pacients (2 o 3) amb el pes total menor de 150 kg, tots del mateix sexe i d'unes alçades similars. Han de requerir ventilació no invasiva amb màscara (no intratraqueal). Han de poder respirar espontàniament. La ventilació no invasiva està indicada per a pacients que mantinguin un impuls de la respiració estable i sostenible. L'ajuda a la respiració es fa mitjançant una màscara facial completa tipus Puritan Bennett®.

Cal intercalar entre el respirador i el sistema de tubs dels pacients un nou mòdul distribuïdor intel·ligent. Les funcions del distribuïdor són:

- Que cada pacient rebi a cada onada d'inspiració el volum d'aire adequat.
- Que no hi hagi contaminació entre els pacients.

El mòdul distribuïdor consta d'un cos de gestió del gas respirable i un controlador amb pantalla d'Interface amb l'operador.

- **Bifurcadors MULTIVENT**. L'aliança entre Consorci de la Zona Franca (CZF), HP (fabricant de maquinària d'impressió i 3D), el centre tecnològic Leitat (Tecnio) i l'Hospital Vall d'Hebron han desenvolupat adaptadors T (bifurcadors) o de més vies per poder multiplicar les capacitats del respiradors convencionals per dos, tres o quatre malalts amb els mateixos requeriments ventilatoris.

Aquest tipus de dispositiu no es considera un producte sanitari. No cal cap autorització prèvia de l'AEMPS.

MULTIVENT és un dispositiu que permet incrementar el nombre de persones que es connecten amb un ventilador pulmonar. El producte està fabricat en poliamida 12 mitjançant un procés de fabricació additiva i està format per una entrada femella de 22 mm de diàmetre connectable al ventilador i de dues o més sortides mascle de 22 mm de diàmetre que permeten dividir el flux d'aire de sortida del ventilador i connectar a més d'un pacient al respirador[14].

Aquests productes, a més de poder multiplicar la capacitat de ventilació, poden servir per gestionar el risc de qualsevol incident que es pugui produir amb l'ús dels ventiladors de "campanya" desenvolupats per l'actual crisi connectant ràpidament el pacient a un altre respirador mentre es resol la incidència amb el primer.

S'han fet els controls de qualitat i toxicitat segons les indicacions de l'AEMPS i controls de connexions sota pressió positiva a l'Hospital Vall d'Hebron (resistència de connexions a pressions màximes). Per seguretat s'estableix un criteri màxim restrictiu d'ús de 72 hores (són dispositius d'ús temporal per evitar iatrogènia). L'AEMPS valida aquests controls de qualitat i seguretat però té la limitació d'autoritzar un producte per donar un ús diferent a l'autoritzat a una màquina produïda per un tercer (ventilador homologat).

S'ha establert amb la SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias) un registre d'ús per traçar, identificar i notificar qualsevol incident advers que pogués produir-se. Així mateix, s'ha establert que els pacients susceptibles de compartir ventilador hauran compartir igual superfície corporal i similars necessitats ventilatòries. Per assegurar un bon ús d'aquests dispositius s'ha elaborat també un Protocol d'ús per ventilació compartida de dos pacients a partir del protocol de la Columbia University Vagelos College Of Physicians & Surgeons Newyork-Presbyterian Hospital adaptant la iconografia pel bifurcador MULTIVENT de dues vies disponible al web del projecte15.

A data 27 de març s'està preparant per a la producció massiva amb totes les impressores d'HP instal·lades i es pot subministrar en pocs dies arreu d'Espanya o compartir les especificacions tècniques perquè es puguin reproduir en altres parts del país.

En relació amb aquestes peces dissenyades per a la ventilació de múltiples pacients, l'AQuAS ha elaborat un informe ràpid sobre els Ventiladors mecànics per a pacients múltiples (20 de març de 2020) recomanant, en una situació extrema, fer ús d'aquests sistemes de ventiladors compartits on l'evidència, tot i ser molt escassa, mostra la seva factibilitat (per un temps limitat d'ús).

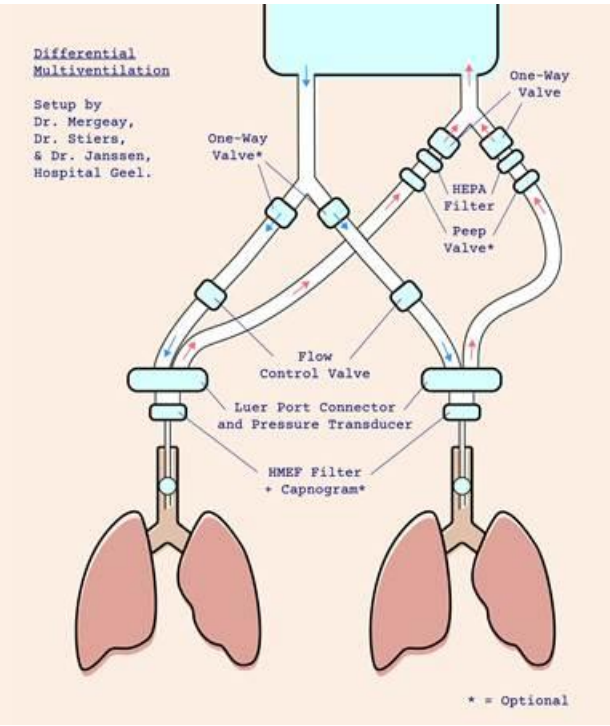
Això no obstant, amb data 26 de març, diverses societats científiques i associacions de professionals sanitaris americanes emeten un document de consens sobre l'ús d'un únic ventilador per múltiples pacients. En base a cinc articles publicats entre l'any 2006 i el 2012, conclouen que els equipaments actuals no permeten compartir ventiladors de manera segura.[16] Els motius principals serien la dificultat en la monitorització del seguiment d'alarmes, de l'acció ràpida en cas d'emergència i d'ajust a les necessitats individuals de cada pacient, considerant evolucions clíniques diferenciades.

Per salvar algunes d'aquestes dificultats, els promotors d'aquesta pràctica estan desenvolupament protocols 17 i recomanacions de configuració per assolir "multiventilació diferencial". Aquestes recomanacions, resumides per un equip de Bèlgica, són:

- Per evitar que els pacients s'activin la ventilació, el dispositiu s'ha de posar en ventilació forçada. En cas que no tingui aquesta opció, establir el llindar al màxim de manera que sigui possible revessar-lo. Es recomana paràlisi o sedació dels pacients per evitar el desconfort que suposa aquesta configuració i respiracions espontànies. Tot i això, aquesta sedació o paràlisi suposa un major risc de complicacions.
- Fer servir el mode de control de pressió, amb el PIP més elevat necessari d'entre tots els pacients. La vàlvula d'aquest pacient hauria d'estar completament oberta i s'haurien d'ajustar les altres vàlvules segons la necessitat dels altres pacients.
- Per evitar interaccions indesitjades, s'ha de tenir especial cura de les alertes de pressió elevada, de manera que qualsevol pujada en la pressió es pugui evacuar. El protocol estableix a l'apartat G algunes configuracions recomanables de les alarmes.
- Com que les lectures d'O2 i CO2 no serien fiables, es recomana monitorar amb capnografia individual
- El màxim caudal permès hauria de situar-se al màxim possible.
- Encara no s'ha provat l'ús de vàlvules PEEP individuals als circuits d'expiració.
- Els pacients han de compartir BPM, FIO2 i I:E ràtio.
- Una de les complicacions més probables és l'hipercàpnia i hi ha risc en el cas d'autoPEEP en casos amb obstrucció. Els casos COVID-19 amb SARS presenten molta variabilitat en la progressió de la malaltia així com molta variabilitat en PEEP, això pot fer necessari un ajust regular de la ventilació.
- Per evitar que l'increment de la distància entre el dispositiu i el pacient afecti la seva efectivitat, es recomana l'ús de vàlvules d'un únic sentit

Alternatives: adaptar dispositius no-invasius a usos de ventilació invasiva, incloent BiPAP/CPAP.

Esquema d'un ventilador per dos pacients amb ventilació diferencial:



- La iniciativa coordinada entre el **laboratori 3D del Parc Taulí** (Institut d'Investigació i Innovació I3PT)[18] el **Col·legi Oficial de Metges de Barcelona** (COMB) i el **Col·legi Oficial d'Enginyers Industrials de Catalunya** (EIC) amb una sèrie d'empreses ubicades a Catalunya com HP, BCN3D, AVINENT, etc. Mitjançant el seu web, han posat a disposició de tothom les diferents peces i accessoris que han dissenyat com els recanvis per a respiradors, que ja que no són productes sanitaris no requereixen l'aprovació de l'AEMPS i poden ser usats amb l'aprovació per part del centre sanitari on s'aplicaran. També faciliten altres dissenys (per ex. la vàlvula per adaptar una màscara tipus Decatlhon per fer CPAP). Tenen un formulari de sol·licitud d'unitats (els hospitals poden demanar-les)[19] que validen entre Parc Taulí i el COMB, l'EIC gestiona la coordinació de la producció de les empreses de 3D i el COMB és el centre de recepció de materials i distribució. En aquest procés de producció s'assegura la traçabilitat i no s'accepten "petits makers" (persones amb impressores 3D a casa) per produir aquestes peces, però aquests poden fabricar les pantalles protectores que tenen validada a la seva pàgina web (tampoc és un producte sanitari). Per tant, tot i que els dissenys són en obert, la gestió de comandes i producció es fa de forma professional. Les peces que es fabriquen són gratuïtes. Algunes de les peces ja no les fabriquen amb 3D sinó per injecció de plàstic.

- **Sodeca**[20] produeix boquilles per a respiradors d'hospital amb impressores 3D. L'empresa de ventiladors industrials de Ripoll posa a disposició el material als centres de Vic i Campdevànol. Poden imprimir entre 20 i 30 peces diàries. Són peces d'un sol ús dels respiradors de les UCI i, per tant, un dels materials que s'usa més.

- La companyia tecnològica catalana **BCN3D**, que habitualment ja treballa amb la sanitat i la indústria automobilística, ha ofert la seva granja de 63 impressores per accelerar la producció de màscares i ventiladors. Accepten projectes en un compte de correu electrònic.

- S'ha identificat també tres projectes Open Source on es fa distribució del disseny d'aquest tipus de productes.

Iniciatives relacionades amb CPAP

- L'empresa **Técnicas Biomédicas para la Salud S.L**[21] (TBIOM) ha creat un dispositiu de CPAP portàtil configurable adaptat per poder aplicar respiració assistida no invasiva.

- L'empresa **ISINNOVA**[22] ha treballat en l'adaptació d'una màscara utilitzada per fer immersió, en una d'útil per a aparells de C-PAP. L'empresa **Decathlon** és l'encarregada de facilitar les màscares[23].

EASY COVID-19 escafandre (màscara) d'emergència per respiradors hospitalaris per afrontar l'eventual escassedat de màscares hospitalàries C-PAP per a teràpia sub-intensiva, derivada de la pandèmia de Covid-19. Es tracta de la fabricació d'una màscara respiratòria d'emergència, adaptant una màscara d'snorkel comercial (Easybreath del Decathlon). Es va dissenyar un component, la vàlvula Charlotte, que s'ha patentat per poder fer-ne lliure ús. Aquesta iniciativa és sense ànim de lucre i tota la informació està accessible públicament a la seva web.

Ni la màscara ni la connexió de la vàlvula estan certificades ni s'autoritza el seu ús excepcional per interès de la salut per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Iniciatives sobre lentilles intranasals

- L'**Hospital del Mar** està treballant en un sistema comercial de lentilles intranasals (humidificador amb generador d'alt flux nasal integrat)[24] que podria ser molt útil pels malalts que no es poguessin intubar o per evitar que es deterioressin i acabessin intubats. Sembla que té bons resultats, però no tenen subministres.

Aquestes lentilles d'alt flux poden donar una oportunitat de sobreviure als que no s'intuben, porten un manòmetre i una barreja de gasos. Fins i tot amb la boca tancada fa una mica de peep, pressió expiratòria positiva, humidifica i ventila eficientment. Permetria muntar unitats de semi-crítics sense intubar, però se'n necessitarien massivament.

Altres iniciatives de dispositius sanitaris

Màscara amb filtre Covid-19 3DDF (3D Decathlon Filter), iniciativa de l'empresa MOS (More On Simplicity) de Barcelona. Projecte d'una màscara de protecció per als professionals sanitaris a partir d'una màscara de submarinisme de Decathlon a la qual se li ha acoblat un filtre, mitjançant una peça que s'ha fabricat amb impressió

3D. No és un producte sanitari sinó un equip de protecció individual i no ha estat homologat.

Tot el desenvolupament s'ha dut a terme des de MOS, amb l'estreta col·laboració de Grifols. La validació s'ha fet a l'Hospital de la Sant Creu i Sant Pau de Barcelona, amb la participació del Dr. Rafael Padrós d'aquell hospital.

La màscara de protecció 3DDF està formada per tres peces:

1. Màscara snorkel Decathlon. Característiques:
   - La màscara Decathlon compleix molts requisits per convertir-se en una màscara de protecció pels professionals sanitaris.
   - Protecció integral de la cara.
   - Membrana interior que separa els ulls de la boca i nas.
   - Fàcil d'adaptar per col·locar un filtre que compleixi els requisits.
   - Fàcil de desinfectar.
   - Estoc suficient.

2. Filtre. A causa de l'alta demanda actual de productes mèdics, s'ha decidit incorporar un filtre provinent d'altres sectors. Característiques:
   - Model: filtre Camfil.
   - Filtre d'alta durabilitat.
   - Mida reduïda per un ús còmode.
   - Altes prestacions de filtratge.
   - Opció de col·locar un filtre superior, un inferior o ambdós.

3. Connector. Per unir els tres components, s'ha dissenyat un connector. Aquest pot estar fabricat en injecció de plàstic o impressió FDM.

En definitiva, aquesta màscara es caracteritza per:
- Protecció completa.
- Filtre superior als filtres FFP3.
- Durabilitat del filtre i de tot l'equip molt elevat. No és un fungible.
- Esterilització en fred amb Peròxid d'hidrogen.
- Màscares fàcils d'aconseguir. Decathlon les ha posat a disposició i es pot fer una crida a la ciutadania.

Es disposa d'unes instruccions de muntatge, d'un informe tècnic, la informació tècnica del filtre, i els resultats de la prova de validació a la pràctica clínica en un grup de professionals d'infermeria i mèdic de l'àrea de crítics, així com de la prova d'esterilització en fred amb peròxid d'hidrogen.

Aquest recull d'iniciatives no és exhaustiu i sabem que n'hi ha d'altres que també s'estan duent a terme tot i que no tenim una mínima informació. Per això, en aquest document (o bé a través d'alguna altra eina) anirem actualitzant la informació disponible i l'estat de les iniciatives en la mesura del possible.

Iniciatives fora de Catalunya

Fora de Catalunya, s'han identificat les següents iniciatives d'interès:

- Projecte RN C19 promogut pel consorci de 15 empreses de Navarra sota la coordinació de Noxon Tech per desenvolupar un ventilador.

El respirador està basat en un sistema AMBU accionat per un actuador automàtic de disseny propi que inclou sensòria i electrònica de control per aconseguir el seu correcte funcionament. Detalls del desenvolupament tècnic[25]:

- Mecànica simple d'àgil industrialització.
- Motorització basada en corretja estranguladora que actua sobre l'AMBU.
- Sistema de control electrònic amb motor PAP silenciós i de precisió.
- Firmware de control en temps real amb capacitat de generar moviments controlats amb acceleracions en mode automàtic i assistits mitjançant llaç tancat.
- Interfície de control amb capacitat d'ajust de volum, pressió i ràtio de respiració.
- Monitoratge del punt TRIGGER per actuar segons impuls del pacient- Monitoratge de % O2 (FiO2).
- Sistema d'alarmes configurable.

Estat de desenvolupament:

- Prototip desenvolupat, validació tècnica interna finalitzada.
- Assaig amb ovelles al Centre d'Investigació Mèdica Aplicada - CIM de Pamplona.
- Desenvolupament: 30 prototips la setmana de l'1 d'abril per assaig a partir de la setmana següent depenent dels resultats d'assaig amb animals.
- Documentació tècnica requerida per AEMPS per a prototips de respiradors en elaboració i posterior sol·licitud d'investigació clínica.
- Llançament de campanya de *crowdfunding* setmana del 6 d'abril per al desenvolupament de 500 respiradors en les pròximes 2-3 setmanes.
- Assaig amb pacients potencials en Clínica Universitària de Navarra i Complex Hospitalari de Navarra del Servei Navarrès de Salut-Osasunbidea, depenent de resultats.

- La Conselleria de Ciència, Innovació i Universitat d'Astúries coordina un consorci on hi participen un equip d'enginyers (Reesistencia Team), l'Escola Politènica d'Enginyeria de Gijón, l'Hospital Universitari Central d'Astúries i altres centres de recerca i desenvolupament. Aquest consorci es va establir el 23 de març amb l'objectiu de concentrar esforços en el desenvolupament de ventiladors per impressió 3D[26].

En segon lloc, l'objectiu del consorci és concentrar tots els esforços en millorar un únic prototip, facilitant el procés de disseny, la validació en animals i en humans i minimitzant també la càrrega administrativa del procés d'acreditació i homologació.

Un dels aspectes crítics d'aquest tipus de dispositius és que disposin d'un senyal d'alarma anticipada al seu aturament. En segon lloc, és necessari que la freqüència de ventilació es pugui adaptar a les característiques i necessitats del pacient.

- El ventilador artificial automàtic de baix cost ABU (Automatic Breathing Unit)[27], de Classe I segons els responsables (però per la informació que disposem fa pensar que sigui de classe II), ha estat desenvolupat de forma ràpida a Itàlia i podrà ser produït ben aviat per la seva exportació en cooperació amb PBL i Omnidermal Biomedics a Suïssa, en cas que la demanda a Itàlia sigui massa alta. Es disposa d'informació tècnica i la declaració de conformitat (en anglès). Ja s'han fet proves funcionals amb pacients en un hospital d'Itàlia. El preu és de 5.000 euros la unitat i ara ja es podrien proporcionar 150 unitats.

  ABU és un dispositiu mèdic que transforma un dispositiu AMBU tradicional en un ventilador artificial real de tipus "Volume-targeted" utilitzant sensors electrònics de flux i pressió per controlar pressió i volums. ABU és capaç d'automatitzar el procés de ventilació forçada, activant el dispositiu AMBU sense l'ajuda del professional sanitari, a través d'una brida mecànica i monitoritzant electrònicament els paràmetres clínics de:
  - Pressió PEEP (pressió mínima a la fi de l'exhalació)
  - Màxima pressió del pic
  - Flux d'aire
  - Freqüència respiratòria
  - Volum corrent
  - Relació entre el temps d'inhalació i l'exhalació
  - Control sobre el percentatge de la barreja d'oxigen

  El sistema també conté una vàlvula de seguretat que ventila si el sistema arriba a la pressió màxima de 60 cm d'H2O. El dispositiu pot ser utilitzat en modalitat 'trigger' per "destetar" pacients extubats (weaning post ARDS), fent que sigui més fàcil per ells acostumar-se a la respiració normal.

  Durant la fase d'acceptació permet assegurar una primera fase de ventilació als pacients intubats que necessiten un respirador estàndard. Durant l'alta, permet als pacients ser extubats i proveïts de respiració assistida, facilitant el procés de reprendre la respiració normal.

- **The Open Ventilator**, un projecte de Celera que, amb el suport de la Universitat Rei Joan Carles, ha dissenyat un prototip de ventilador que ha estat testat per un grup d'experts metges de l'Hospital 12 d'Octubre.

Normativa a la Unió Europea

El registre sanitari dels dispositius a la Unió Europea (UE) es gestiona d'acord amb una de les tres Directives de Dispositius Mèdics (MDD, per les seves sigles en anglès "Medical Device Directive"):

- 901385 / EEC, sobre els productes sanitaris implantables actius (AIMDD, per les seves sigles en anglès "Active Implantable Medical Device Directive").
- 93 / 42 / EEC, sobre dispositius mèdics (MDD).
- 98 / 79 / EC de dispositius mèdics per a diagnòstics “in Vitro” (DIVMS, per les seves sigles en anglès "Diagnostic In Vitro MEDICAL").

Per facilitar-ne la comprensió dels requeriments legals, la Comissió Europea ha consolidat una guia d’implementació del reglament vigent de productes sanitaris[28]. Tot i això, els elements clau es presenten a continuació.

Requisits per al tràmit de registre sanitari

- Tenir la condició de fabricant o disposar d’un representant autoritzat de la UE (EC REP) en el cas que el fabricant legal del producte sigui una empresa que estigui ubicada fora de la Unió Europea.

- Una documentació tècnica i científica que tingui en compte els següents requisits essencials:
    - La seguretat per al pacient
    - La funcionalitat del producte
    - La seguretat en l'ús
    - El transport i emmagatzematge
    - Riscos i beneficis
    - Requisits de disseny i construcció

Classificació dels Ventiladors/Respiradors

Són productes per a Anestèsia i Respiració, classificats com a Sistemes d'Administració de Gasos Medicinals (Classe IIb).

Classe IIb: Els dispositius que presenten un risc mitjà als pacients i poden estar subjectes a l'avaluació del sistema de qualitat, així com la certificació dels productes de tercers i del sistema. En general són parcial o totalment implantables i poden modificar la composició biològica o química dels fluids corporals.

Tal com s'ha presentat anteriorment, davant de la situació per la pandèmia de la Covid-19, l'AEMPS ha elaborat amb data del 27 de març de 2020 unes directrius per un procediment especial d'aprovació mitjançant un procés d'investigació clínica (Annex 1).

En una situació de normalitat, els requisits per tramitar l'aprovació reguladora (marca CE) d'aquests dispositius serien els que es mostren a la següent taula.

TAULA 3. Requisits per tramitar l'aprovació reguladora (marca CE) dels productes sanitaris de classe IIb

Requisits
Determinar la classe de dispositiu
Implementar un Sistema de Gestió de Qualitat[a]
Assaigs clínics (per demostrar "Seguretat"; "Eficàcia" (funcionalitat) com a requisit desitjable)
Dossier o arxiu tècnic (documentació per demostrar acompliment amb els requisits essencials[b])
Dossier de disseny (només per classe III: informació dossier tècnic i dades dels assaigs clínics aleatoritzats)
Gestió de riscos[c]
Determinar el fabricant legal del producte
Registre amb una "autoritat competent" (delegat AEMPS com a organisme notificat)
Declaració de conformitat
Marcatge CE

a La certificació ISO 13485 i el compliment d'un sistema de qualitat és necessari per a poder obtenir l'aprovació CE.
b Acompliment amb 14 "requisits essencials" (més altres 54 subconjunts) descrits a l'annex I de la Directiva de Dispositius Mèdics (MDD). Per a les classes IIa i IIb es demana una anàlisi més detallada de la seguretat clínica i d'ús de l'aparell.
c La norma de referència i amb més aplicabilitat en termes de gestió de riscos és la ISO 14971.

Classificació d'altres dispositius relacionats amb la ventilació mecànica

Adaptadors T (bifurcadors) i altres per multiplicar la capacitat del respirador (i altres components de les UCI)

Aquests productes no tenen la consideració de producte sanitari. Es poden utilitzar sota criteri clínic i prèvia validació de la funcionalitat i aprovació per l'hospital on es vol usar. Cal garantir la qualitat d'aquestes peces mitjançant validació clínica, qualitat del material, no despreniment de partícules en sotmetre's a un flux d'aire i verificar l'absència de dissolvents volàtils orgànics (depenent de la tecnologia de fabricació), qualitat microbiològica i/o esterilitat.

No cal cap autorització prèvia de l'AEMPS. Aquesta situació també s'aplicaria a les peces de recanvi utilitzades a les UCI.

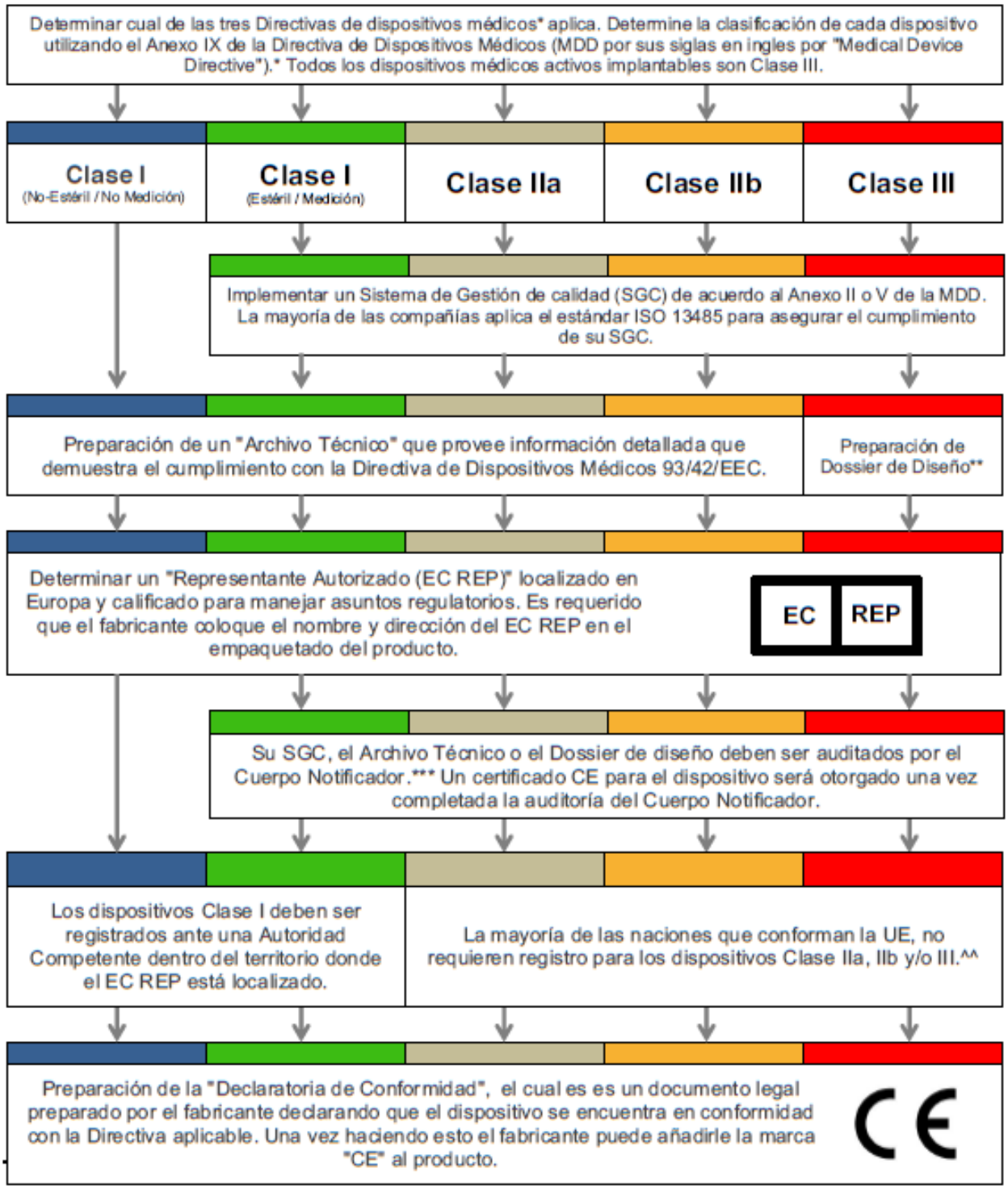
Les màscares o escafandres amb adaptador per usar en CPAP

Es tractaria d'un producte sanitari. Atesa la situació d'excepcionalitat per la pandèmia de la Covid-19, en aquest cas es pot sol·licitar autorització de l'AEMPS com a ús compassiu des de cada hospital on es vol fer servir. En presentar la sol·licitud a l'AEMPS s'ha d'aportar informació sobre validació clínica, una anàlisi de riscos i la qualitat de la peça que s'ha fabricat per a l'adaptació (qualitat del material, no despreniment de partícules en sotmetre's a un flux d'aire i verificar l'absència de dissolvents volàtils orgànics —depenent de la tecnologia de fabricació—). Quan l'AEMPS ho autoritzi, es pot usar per diferents pacients, no cal una autorització individualitzada per pacient. Previ a l'ús s'ha de demanar el consentiment informat al pacient.

En la normalitat no es contempla la possibilitat d'aplicar la via d'aprovació ràpida a través de l'ús compassiu, atès que en el cas dels productes sanitaris va quedar derogada amb un canvi normatiu el 2004 (tot i estar encara disponible al web de l'AEMPS).

L'adaptador que s'usa per connectar els diferents elements que formen aquest CPAP no seria un producte sanitari en si mateix i podria tenir la mateixa consideració que un bifurcador per a ventiladors.

DIAGRAMA REGULATORI A EUROPA



Font: *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 aprobados 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.

Fabricació “in house”

La Unió Europea va aprovar un nou reglament (UE 2017/745) sobre medicament i productes sanitaris, l'aplicació del qual s’ha de fer efectiva a partir del 26 de maig de 2020 (termini que probablement quedarà allargat a causa de l’actual situació del coronavirus). Aquesta norma autoritza els responsables dels hospitals a desenvolupar el seu propi material en un temps rècord. Així, sempre que ho dissenyin a les seves instal·lacions, que no l'utilitzin altres centres i no es comercialitzi, la UE va autoritzar als directors de cada hospital per crear i utilitzar els seus propis respiradors.

És el que es coneix com a fabricació “in house” (és a dir, dissenyats i fabricats en el propi centre i usats, exclusivament, en el propi centre) mitjançant la impressió 3D o qualsevol altra tecnologia; no és necessari el marcatge CE[29]. En aquest cas, no hi ha interès de comercialitzar, no hi ha altres alternatives en el mercat i el centre sanitari ho fabrica amb les garanties de seguretat corresponents (vegeu Annex 2).

El nou reglament no parla de terminis, només de compliment d’uns estàndards mínims i de la responsabilitat dels directors dels centres sanitaris.

Annex 1. Procediment especial d'aprovació mitjançant un procés d'investigació clínica de l'AEMPS per a ventiladors/respiradors

(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, AmericanAmerican 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 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 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 son respiradores exclusivamente para la investigación clínica.

Annex 2. El reglament UE 2017/745 sobre productes sanitaris[30]

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,[31] 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,[32] 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.

Annex 3. Plantilla amb els requisits de la DOCUMENTACIÓ TÈCNICA sol·licitada per l'AEMPS en el procediment especial d'aprovació (cedit per Leitat)

Logo Empresa / Centre Tecnològic

NOM dispositiu

Tipus de dispositiu, per ex.: RESUCITADOR AUTOMATIZADO

***Dossier Técnico**

El presente proyecto ha sido realizado por siguiente consorcio:

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

Con el liderazgo científico de… Investigadors Principals estudi clínic

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

Introducció,
Què és el dispositiu
Què no és
Què permet

- **Objetivos fisiológicos:**

Dependrà de les prestacions de l´equip

- **Objetivos clínicos:**

  Clinícament què aconseguirem

1.2. Configuraciones de uso

Descriure funcionament

Especificaciones técnicas (exemple):

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

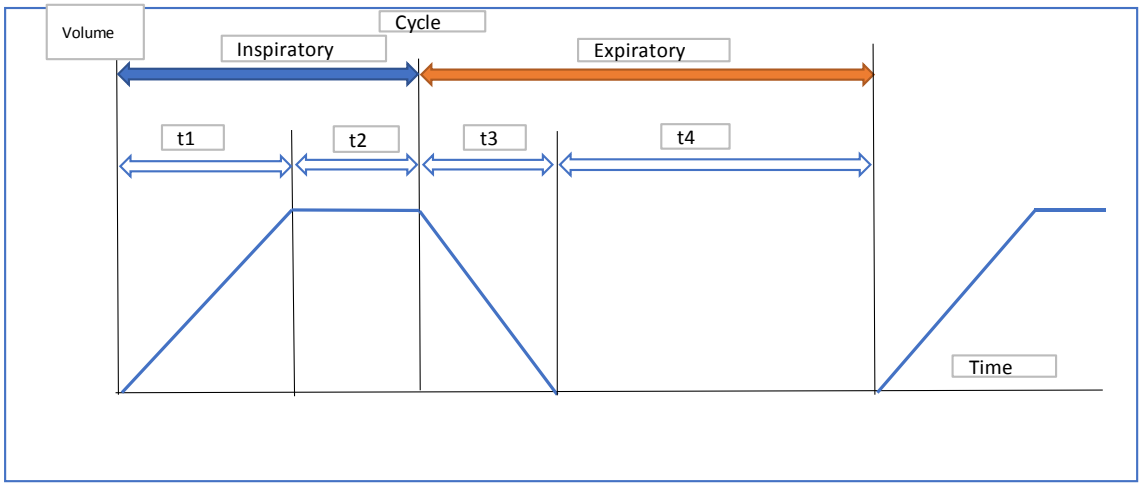


Ilustración 1. Diagrama ciclo respiratorio

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

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

1.3. Descripción de los principales elementos funcionales

Per exemple

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

Descriure el motor i les característiques que li permeten treballar en contínuo

1.3.4. Subconjunto eléctrico/electrónico e interfaz hombre/máquina

Descripció

1.3.5. Interfaz hombre/máquina (HMI)

Descriure zones interfases, ilustrar pantalles, botonería, etc., i les accions que pot fer l´operador sobre elles per utilitzar l´equip, per gestionar les alarmes, calibrar, etc.
Fotos i detall tècnic

1.3.6. Element específic d'aquell equip que sigui crític

1.3.7. Carcasa de protección del sistema

1.3.8. Resucitador – Otros

1.4. Imágenes visuales como diagramas, fotografías y planos

Plànols detallats de cada peça constructiva, muntatge i esquemes elèctrics

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

Descriure molt detalladament especificacions funcionals per evitar errors de manipulació i garantir l´ús segur tant del personal sanitari com del pacient. Instrucciones de uso

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

1.6. Etiquetado

Adjuntar etiqueta descriptiva amb tota la informació legal d'aquell equip, controls de qualitat, etc.
I el disclaimer "Equipo de uso exclusivo en investigación"

2. IDENTIFICACIÓN DE EQUIPOS YA COMERCIALIZADOS SIMILARES

Prestacions diferencials i comparativa si s'escau

3. ANÁLISIS DE RIESGOS

Us *adjuntem l´esquema de risk assesment que emprem normalment en la pràctica assistencial*

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

Descripció detallada element a element i norma a norma del document de recomanació de l´AEMPS

5. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Y CONTROLES

Detallar la cadena de muntatge, operadors punts de control de qualitat intermitjos i validacions calibracions dels elements crítics en base al Risk assesment i a la descripció funcional de l´equip

5.1. Plan de fabricación de piezas.

En aquests punts esperen demostració de capacitat d'industrialització i escalabilitat

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 esperen descripció de la cadena de proveïdors, garanties de subministrament i escalabilitat del procés, recordar que no volen autoritzar capacitats productives manuals o de poques unitats

5.2. Fabricación del chasis exterior:

5.3. Ensamblaje del conjunto

5.4. Plan de control funcional

Verificacions, detalladíssima en els elements crítics, Controls de Qualitat, Traçabilitat de les peces, fabricació, números de lot

6. RESULTADOS DE LOS ENSAYOS PRECLÍNICOS

Aquí s'han de documentar proves in vitro / estudis amb simuladors, calibrats i homologats. Proves in vivo, en animal, podent justificar model animal sa o model animal per la patologia a tractar segons les prestacions que l'equip vulgui demostrar

6.1. Pruebas de funcionamiento en modelos humanos (simuladores)

D'acord amb les prestacions de l´equip

S´ha de planificar una plantilla sobre les diferents hipòtesis a verificar, justificar-les i complimentar la taula
Descripció detallada del simulador, característiques, prestacions, controls de qualitat i calibracions

Compliancie (ml/cmH_2O)	Resistencia (cm/L/s)	PEEP cm$H_2$0	Presión Pico	Vol corriente Máximo (mL)

6.2. Resultados de la validación traslacional en modelo porcino

S'han de reproduir in vivo els resultats obtinguts amb el simulador, en el cas d'un respirador, s'afegirien resultats funcionals clínics, gasometria, pO2, pCO2, volumètrics i mecànics de l'equip.

Segons el dispositiu, valorar si la validació in vivo es fa en model animal sa o en model animal que reprodueixi el quadre clínic.

6.3. Ensayos de seguridad funcional del prototipo de respirador.

Aquí hi ha totes les recomanacions de seguretat de la MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*)

Afegir-hi diferents assajos externs per garantir que la màquina és segura i fiable, a títol d´exemple ilustratiu:

Ensayos de fiabilidad y durabilidad extremo

Segons normes UNE

Ensayos de seguridad y funcionalidad eléctrica

Assajos segons document emès per L.C.O.E i AEMPS i realitzats per un organisme certificador extern, laboratori independent.

Ensayo de compatibilidad electromagnética:

De la mateixa manera que la seguretat elèctrica, s´hauran de realitzar aquests assajos per un laboratori extern independent.

ANEXO I – PLANOS

ANEXO II - MANUAL DE INTRUCCIONES

ANEXO III - HOJA DE MONTAJE

ANEXO IV - ESPECIFICACIONES TÉCNICAS RESUCITADORES

Referències

[1] L'article 10.3.i) de el Reial Decret 1087/2003, de 29 d'agost (B.O.E. 30-0803), pel qual s'estableix l'estructura orgànica del Ministeri de Sanitat i Consum, estableix que "Correspon a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris autoritzar, suspendre o limitar la utilització excepcional, en interès de la salut, de determinats productes sanitaris".

[2] Reglament UE 2017/745 sobre productes sanitaris (https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=ES)

[3] AEMPS.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] Aquesta plantilla ha estat cedida per Leitat Centre Tecnològic (https://www.leitat.org/castellano/)

[5] Font: diari 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] Luis B. Jóvenes de Barcelona crean un respirador de emergencia Casero | Coronavirus. El Periódico [Internet]. 2020 març. Disponible a: https://www.elperiodico.com/es/sociedad/20200319/ingenieros-barcelona-crean-oxygen-respirador-de-emergencia-casero-7896588

[7] Emergency ventilator for COVID-19 crisis approved by the spanish medicine agency. [Internet]. OxyGEN project. Disponible a: https://oxygen.protofy.xyz/

[8] Gasn2.com [Internet]. Disponible a: https://gasn2.com/

[9] Albert M. Prototipo respirador mecánico en Barcelona. Foro CoronavirusMakers (A.I.R.E.). 2020 març. Disponible a: https://foro.coronavirusmakers.org/index.php?p=/discussion/254/prototipo-respirador-mecanico-en-barcelona

[10] Promax.es [Internet]. Disponible a: https://www.promax.es/esp/

[11] Mecprivat.com [Internet]. Disponible a: https://www.mecprivat.com/ca/

[12] CDEI - Centre de Disseny d'Equips Industrials - UPC https://www.linkedin.com/posts/cdei-upc_cdei-automatitzar-respiradors-activity-6651144544920449024-OnJa

[13] Mose.cat [Internet]. Disponible a: www.mose.cat

[14] Covid Leitat. Bifurcadores. Disponible a: https://covid-leitat.org/bifurcadores/

[15] Covid Leitat. Protocolo de ventilador compartido: Ventilación de dos pacientes con un ventilador único para su uso en episodios de emergència crítica con escasez de ventiladores. 2020 març. Disponible a: https://covid-leitat.org/wp-content/uploads/2020/03/20200331_Protocolo_uso_compatido_ventilador_mecanico_Leitat.pdf

[16] Society of Critical Care Medicine. Consensus Statement on Multiple Pacients per Ventilator. 2020 març. Disponible a: https://www.sccm.org/Disaster/Joint-Statement-on-Multiple-Patients-Per-Ventilato

[17] Columbia University College of Phyisicians & Surgeons. Ventilator Sharing Protocol: Dual-Patient Ventilator for Use during Critical Ventilator Shortages. 2020 març. 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] Plataforma 3DCovid19.org https://3dcovid19.org/

[19] COVID-19: Descàrrega i sol·licitud de material 3D. Sabadell: Institut d'Investigació I3PT. Fundació Parc Taulí. http://www.tauli.cat/institut/planificacio-quirurgica-impressio-3d/covid-3d/

[20] Sodeca.com [Internet]. Disponible a: https://www.sodeca.com/ca

[21] Fenin.es [Internet]. Disponible a: https://www.fenin.es/about_us/1947
[22] Isinnova. Emergency mask for hospital ventilators. Disponible a: https://www.isinnova.it/easy-covid19-eng/
[23]La Vanguardia. El hospital de Granollers pide màscares de buceo Decathlon para más respiradores. Març 2020. Disponible a: https://www.lavanguardia.com/vida/20200328/48136128908/el-hospital-de-granollers-pide-mascaras-de-buceo-decathlon-para-respiradores.htm
[24] Fisher&Paykel Healthcare. Optiflow. Humidificador con generador de flujo integrado. Disponible a: https://www.fphcare.com/es-es/hospital/adult-respiratory/optiflow/ i https://www.fphcare.com/es-es/products/airvo-2-system/
[25] Informació 18écnica del prototip: http://rnc19.es/detalles-tecnicos/
[26] https://www.coronavirusmakers.org/index.php/es/prototipos
[27] Vídeo: https://we.tl/t-jrxbNWptAa
[28] European Commission. Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs. Disponible a: https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_en
[29] Reglament UE 2017/745 sobre productes sanitaris (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] L'Annex 1 de requisits generals de seguretat i funcionament fa referència, en diversos punts, a la relació benefici-risc, la gestió de riscos i mesures pel seu control
[32] S'entén que es tracta de la DG d'Ordenació i Regulació Sanitària del Departament de Salut