

Consideraciones clave y etapas en el desarrollo de ensayos clínicos con dispositivos médicos: Enfoque Regulatorio

Rafael Ramírez¹, Milagro López¹, Wendy Villalta²

¹Unidad de Investigación Clínica

²Centro Nacional de Tecnovigilancia

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Enfoque regulatorio

Recibido:

15 de noviembre de 2023

Aceptado:

15 de febrero de 2024

Publicado:

01 de julio de 2024

Resumen

Tradicionalmente, los ensayos clínicos han estado enfocados en la investigación de nuevos medicamentos, lo que se refleja en una mayor cantidad de información disponible al respecto en la bibliografía, en comparación de la que se dispone para los ensayos clínicos de dispositivos médicos. Este artículo aborda las definiciones esenciales para comprender, a profundidad, los ensayos con dispositivos médicos. Se exploran sus características generales, se detallan los criterios técnicos y las etapas de los estudios, y se destacan las diferencias clave en comparación con los ensayos de medicamentos. Esto, reflejando la perspectiva de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), como agencia reguladora de El Salvador, en relación con este tipo de ensayos, junto con una descripción de las bases legales y normativas, tanto locales como internacionales, que respaldan la labor regulatoria.

Palabras clave: Ensayo Clínico, Dispositivos Médicos, Desarrollo de Dispositivos Médicos, Desarrollo de Medicamentos.

Introducción

El desarrollo de nuevos productos, tanto farmacéuticos como de dispositivos médicos, se realiza de forma progresiva, desde la síntesis de una nueva molécula o el diseño de un dispositivo, hasta su etapa de comercialización al público en general.

Este es un proceso generalmente lento que puede durar años, y que pasa por estudios preclínicos, los cuales brindan información previa sobre el producto de investigación. En el caso de los medicamentos, se busca información sobre farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad, estabilidad, etc., mientras que para dispositivos médicos se realizan pruebas de rendimiento o funcionamiento en modelos animales, modelos matemáticos, pruebas en órganos o tejidos en laboratorio y se realizan mediciones de especificaciones técnicas de acuerdo al tipo de dispositivo investigado. La información recopilada en la etapa preclínica respalda la ejecución de un ensayo clínico.

Los ensayos clínicos son estudios indispensables en el desarrollo de nuevos productos aplicados a los seres humanos, debido a que permiten verificar que la seguridad y efectividad del nuevo producto no ponga en un riesgo inaceptable la salud de las personas. Siempre se debe buscar que el beneficio de utilizar el producto sea mayor que el riesgo que supone utilizarlo.

Un ensayo clínico es un tipo de investigación que estudia nuevas pruebas y tratamientos intervencionistas, y evalúa los efectos en la salud humana. Las personas participan de manera voluntaria en los ensayos clínicos que prueban intervenciones médicas incluyendo medicamentos, células y otros productos biológicos, procedimientos quirúrgicos y radiológicos, dispositivos, tratamientos conductuales y de atención preventiva (WHO, 2023a).

Si bien a lo largo de la historia se han desarrollado ensayos clínicos, principalmente sobre nuevos productos farmacéuticos, en las últimas décadas se han vuelto necesarios, cada vez más, los ensayos clínicos de dispositivos médicos. Esto es explicable debido al desarrollo tecnológico del último siglo y la innegable necesidad de los dispositivos médicos en el cuidado de la salud.

Se vuelve importante, por tanto, conocer qué es un dispositivo médico y cómo se diferencian de los medicamentos, para abordar las necesidades y particularidades de ensayos clínicos que estudian los dispositivos médicos, tanto en su ejecución, como en los aspectos regulatorios a los cuáles se encuentran sometidos.

Criterios técnicos de ensayos clínicos de dispositivos médicos.

Antes de abordar los aspectos particulares de los ensayos clínicos de dispositivos médicos, es necesario definir qué son. Un dispositivo médico es cualquier instrumento, aparato, implemento, máquina, implante, reactivo para uso in vitro, software, material u otro artículo similar o relacionado destinado por el fabricante para ser utilizados, solo o en combinación, en seres humanos, y que no logran su acción principal prevista por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, en o sobre el cuerpo humano para uno o más propósitos médicos específicos, que incluyen: diagnóstico, prevención, monitoreo, tratamiento o alivio de enfermedades, entre otros (WHO, 2017).

Al ser una definición tan amplia, un factor importante que influye tanto en los criterios de evaluación de los ensayos clínicos, como de los posteriores requisitos regulatorios si llegan a ser comercializados, es la clasificación de riesgo de un dispositivo médico. Esta clasificación se basa en el peligro potencial que podría tener el dispositivo para el paciente, tomando características como la finalidad prevista de uso, grado de invasividad (si tiene), liberación de energía, la duración de contacto con el cuerpo y cualquier riesgo potencial de su uso; así, se determina una clasificación final en el rango de Clase A, que representa el menor riesgo, hasta la Clase D como el mayor riesgo (GHTF, 2012).

Como es de esperar para los dispositivos con una clasificación de riesgo Clase A, lo más común es que no sea necesario realizar pruebas en humanos y desarrollar un ensayo clínico, por su bajo riesgo asociado. Sin embargo, para dispositivos de mayor amenaza es muy probable que sea indispensable evaluar su seguridad mediante ensayos clínicos, dependiendo de las características propias de cada dispositivo y su combinación de uso con otras tecnologías.

Si se determina la necesidad de un ensayo clínico, se deberá generar los llamados “documentos esenciales”, que son los que permiten una correcta evaluación del desarrollo del ensayo y de los datos generados en este (ICH, 2016). Algunos de los principales se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Documentación general para evaluar ensayos clínicos.

Documento	Descripción
Protocolo	Documento que establece la justificación, objetivos, diseño y análisis pre especificados, metodología, organización, seguimiento, realización y mantenimiento de registros de la investigación clínica
Manual de Investigador	Recopilación de la información clínica y no clínica actual relevante sobre los dispositivos médicos en investigación.
Consentimiento Informado	Proceso mediante el cual un individuo confirma voluntariamente su decisión de participar en una investigación clínica en particular, mediante un documento firmado, después de haber sido informado de todos los aspectos relevantes para tomar la decisión de participar.
Etiquetado	Los productos de la investigación deben ser etiquetados de tal forma que indiquen que su uso no es comercial, sino sólo para el estudio, así como, información que sirva para su trazabilidad, condiciones de almacenamiento y transporte.
Plan de disposición final	Se detalla que al finalizar el estudio los productos serán retornados o destruidos, manteniendo la contabilidad de los productos utilizados.
Mantenimiento y calibración	Se verifica bitácora de mantenimientos y calibración de los equipos utilizados en la investigación clínica.
Informe y plan de gestión de riesgos	En los informes se identifica, documenta y comunica los riesgos potenciales sobre el producto de investigación. En el plan de gestión se indica como prevenir o minimizar los riesgos, la probabilidad de ocurrencia y el daño que podrían causar. Para los dispositivos médicos se toma de referencia la ISO 14971 "Dispositivos médicos — Aplicación de la gestión de riesgos a los dispositivos médicos".

Fuente: Elaboración propia a partir de ISO 14155 (ISO, 2020)

Estos documentos son comunes para todos los ensayos clínicos, pero en el desarrollo de aquellos que investigan dispositivos médicos, también se vuelve necesario otra información particular que depende de la naturaleza y riesgo del dispositivo. Ejemplos de estos requerimientos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Documentación técnica para evaluar ensayos clínicos de dispositivos médicos.

Documento	Descripción
Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o Declaración de Conformidad	Indica el cumplimiento con las buenas prácticas de manufactura asegurando todas las etapas del proceso de construcción del dispositivo. Si no se posee el certificado, se solicita una declaración de conformidad que detalla las normativas o estándares implementados en el diseño, construcción y acondicionamiento.
Documentación técnica	Documentos proporcionados por el fabricante que indican el uso correcto del dispositivo e información sobre el diseño y funcionamiento de este.
Informe de pruebas	Reportes de las pruebas de laboratorio que verifican el funcionamiento y la seguridad de los materiales del producto de investigación. Dependen del tipo de dispositivo.
Reportes y/o certificados de esterilidad (cuando aplique)	Información de validación del método de esterilización para los dispositivos que serán utilizados en el estudio, detallando el proceso y resultados, así como el certificado que evidencia que el producto cumplió con los parámetros del proceso.
Estudios de biocompatibilidad	Información de la biocompatibilidad del dispositivo médico, depende de la naturaleza de este y se toma de referencia la ISO 10993 "Evaluación biológica de productos sanitarios".

Fuente: Elaboración propia a partir de ISO 14155 (ISO, 2020)

Toda esta información permite verificar que la investigación se lleve a cabo, en todo su desarrollo, de forma segura para los participantes, tanto por la metodología a implementar como por la calidad técnica de los dispositivos médicos a investigar. Toda esta información permite verificar que la investigación se lleve a cabo, en todo su desarrollo, de forma segura para los participantes, tanto por la metodología a implementar como por la calidad técnica de los dispositivos médicos a investigar.

Etapas de Desarrollo de los Ensayos Clínicos de Dispositivos Médicos

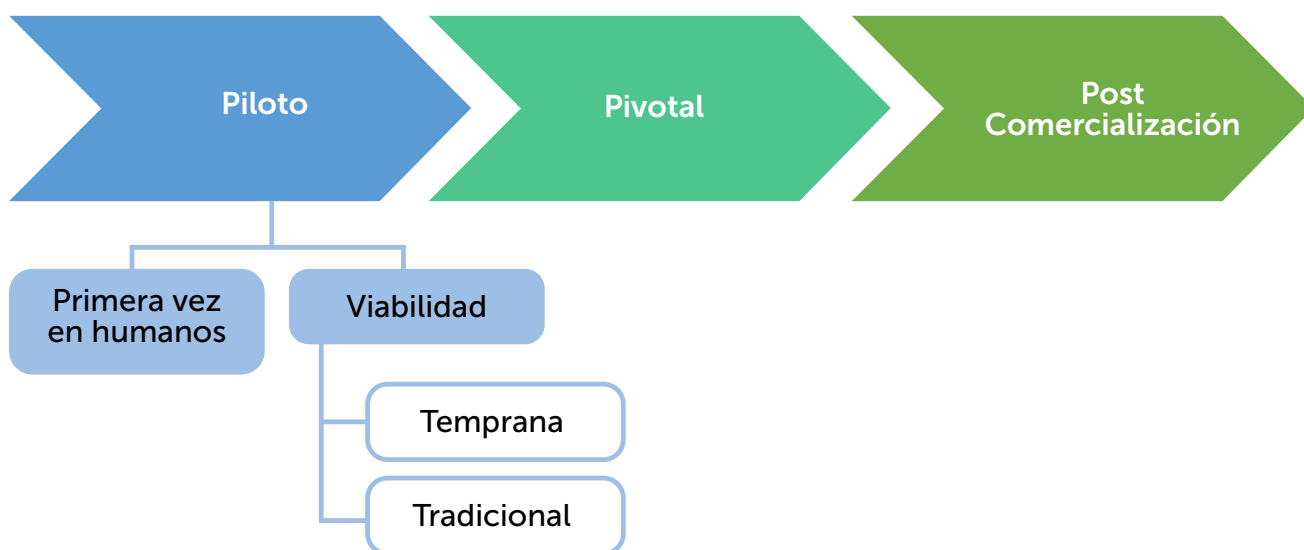
El desarrollo de ensayos clínicos está influenciado por diferentes factores, incluido el tipo de producto de investigación, lo que conlleva diferencias metodológicas entre el estudio de medicamentos con el de dispositivos médicos.

El objetivo principal de los ensayos clínicos con medicamentos en investigación es evaluar la seguridad y la eficacia de estos (AEMPS, 2019). Los ensayos clínicos que estudian nuevos fármacos se dividen en cuatro fases, siendo las tres primeras necesarias para alcanzar la comercialización (Kerzberg, 2008). Se resume la clasificación con sus características principales en la Figura 1.

Figura 1. Fases de ensayos clínicos de medicamentos

Fuente: Elaboración propia

Por otra parte, los ensayos clínicos de dispositivos médicos son esenciales para garantizar la seguridad, efectividad y desempeño clínico antes de su comercialización. Estos ensayos se dividen en tres etapas (ISO, 2020), cada una con objetivos y características específicas, como se muestran en la Figura 2. No todos los dispositivos tienen que pasar por todas las etapas, ya que dependerá de factores como los resultados preclínicos, la innovación e intención de uso clínico del dispositivo, así como su diseño (FDA, 2013).

Figura 2. Etapa de ensayos clínicos en dispositivos médicos.

Fuente: Elaboración propia

La primera etapa, que se conoce como la etapa piloto, es un estudio exploratorio que se realiza con pocos participantes. Está destinada a obtener datos preliminares sobre el diseño y desarrollo del dispositivo médico y apoyarse en los resultados para realizar ajustes y mejoras necesarias. No están enfocados en comprobar una hipótesis ni datos estadísticos, se busca información general sobre la seguridad y funcionamiento. Se utilizan cuando es necesaria más información que los estudios preclínicos ya no pueden proporcionar, y es en esta etapa en la que se desarrollan los estudios denominados primera vez en humanos, así como los de viabilidad.

Los estudios de viabilidad se pueden clasificar en etapas conocidas como de viabilidad temprana o de viabilidad tradicional. En la viabilidad temprana se evalúa el concepto del diseño, para obtener los primeros resultados sobre la seguridad clínica y funcionamiento, así como posibles mejoras que se puedan hacer en el dispositivo, ya que aún no se tiene un diseño final, generalmente se realizan con menos de 10 sujetos (FDA, 2013). Mientras que, los de viabilidad tradicional, se ejecutan con más sujetos, aproximadamente entre 20 a 30 (Santarelli, 2018), y se desarrollan cuando ya se tiene un diseño finalizado (o muy cercano a este) del dispositivo, al mismo tiempo que se tiene mucha más información preclínica que en los de viabilidad temprana, de esta manera, se evalúa de forma más realista el funcionamiento clínico y de seguridad.

La segunda etapa se denomina etapa pivotal. Esta debe realizarse con una muestra que estadísticamente sea representativa a la población a la que el dispositivo está destinado, generalmente son de aproximadamente de 100 participantes (Santarelli, 2018), por lo que ya participa una mayor cantidad de sujetos en comparación a la etapa piloto. Se desarrolla un estudio confirmatorio para tener datos definitivos sobre la seguridad y efectividad, y, por tanto, sí es necesario realizarla con una hipótesis establecida y métodos estadísticos que den fiabilidad a los resultados. Por esta razón, los estudios desarrollados en esta etapa son los necesarios para que un producto de investigación obtenga una autorización de comercialización.

Por último, la tercera etapa es la de post comercialización análoga a la fase IV para medicamentos. Se realiza cuando ya el dispositivo se encuentra comercialmente disponible. Tiene por objetivo agregar investigaciones que determinen el rendimiento clínico, seguridad y efectividad del dispositivo médico en una cantidad mucho más grande de participantes. Como parte de este seguimiento, se mantiene la vigilancia a los efectos adversos, los cuáles, a diferencia de los medicamentos, tienen naturalezas más diversas. El diseño y/o funcionamiento del dispositivo afecta la categoría de los eventos adversos, ya que pueden ser afectados por un inadecuado mantenimiento o la falta de este, así como también, por errores asociados al uso o aplicaciones incorrectas del dispositivo por parte de los usuarios (Parvizi N, 2014).

Diferencias entre los ensayos clínicos de dispositivos médicos y los de medicamentos

A pesar que el propósito de los ensayos clínicos es el mismo: verificar la seguridad y eficacia del producto de investigación en los seres humanos, existen diferencias en la ejecución de los ensayos de medicamentos con los de dispositivos médicos, debido a la naturaleza de cada uno de ellos. Algunas de las principales diferencias son:

1. Naturaleza de los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos controlados aleatorizados se consideran el estándar de oro en investigación clínica de medicamentos, sin embargo, para el caso de algunos dispositivos médicos, realizarlos se vuelve impráctico o antiético. Esto se puede ejemplificar en el caso de los dispositivos implantables, en los cuáles no sería posible desarrollar un estudio con control o tratamientos simulados, ya que el riesgo que se sometería a los participantes superaría con creces el beneficio (Saha, 1988).

2. Alcance del ensayo. A diferencia de los medicamentos, en el estudio de dispositivos médicos no siempre es necesario realizar ensayos clínicos de gran tamaño. En muchos casos, la información clínica se utiliza principalmente para confirmar estudios teóricos extensos, pruebas en animales y modelos matemáticos. Estos estudios previos son los que proporcionan la principal evidencia de seguridad y efectividad del dispositivo (Faris, 2017).

3. Fuente primaria de valoración. Los ensayos clínicos no siempre son la fuente primaria de información sobre la seguridad y efectividad de un dispositivo médico. Dada la diversidad en la naturaleza y aplicaciones de los dispositivos, en ocasiones, los aspectos técnicos respaldados por modelos matemáticos robustos y validados en estudios no clínicos, pueden ser más relevantes. Por ejemplo, un marcapasos diseñado para ser utilizado en resonancias magnéticas (MRI) podría centrarse en estudios que validen esa función específica, en lugar de repetir ensayos sobre su seguridad y eficacia general (Faris, 2017).

4. Tiempo de autorización para comercialización. El proceso de autorización para la comercialización de dispositivos médicos suele ser más corto que para medicamentos. Mientras que un medicamento puede tardar en promedio 12 años en ser autorizado, un dispositivo médico puede obtener la autorización en un rango de 3 a 7 años (Van Norman G, 2016).

5. Etapas vs. Fases. A diferencia de los medicamentos, donde los ensayos clínicos se dividen en fases, los ensayos clínicos de dispositivos médicos se dividen en etapas. Esta distinción refleja las diferencias en la naturaleza y el propósito de los ensayos entre estos dos tipos de productos.

6. Efecto de la técnica y/o procedimiento. La implementación y el uso efectivo de un dispositivo médico a menudo dependen de la habilidad y experiencia del personal de salud que lo utilice. Esto se traduce en que la técnica y/o el procedimiento puede influir significativamente en los resultados del mismo (Parvizi N, 2014), factor que no existe en el estudio de medicamentos.

7. Modificaciones en el diseño. Los dispositivos médicos pueden sufrir modificaciones en su diseño a lo largo del tiempo. Se requiere de un análisis cuidadoso ya que el efecto de estos cambios en la relación riesgo-beneficio, pueden afectar la seguridad y eficacia del dispositivo (Parvizi N, 2014).

8. Tiempo de la evaluación. El momento en que se realiza un ensayo clínico para un dispositivo médico es crucial. Es importante que, el prototipo del dispositivo médico a estudiar se encuentre lo suficientemente desarrollado para que al evaluarlo en su etapa de estudio correspondiente, refleje fielmente su funcionamiento y resultados, así como también, permitir el tiempo suficiente para que el personal que lo utilizará adquiera la experiencia y conocimientos requeridos. De realizarlo muy pronto, se corre el riesgo de que los resultados no sean los esperados y sean atribuidos al dispositivo, cuando realmente falte desarrollar aún más el diseño, el procedimiento de aplicación, o se requiera mayor experticia en el uso (Neugebauer, 2017).

9. Monitoreo de eventos adversos en dispositivos médicos vs. medicamentos. Los dispositivos médicos presentan desafíos únicos en cuanto a eventos adversos en comparación con los medicamentos. Estos eventos pueden surgir de defectos en diseño, fallos de fabricación, desgaste prolongado o errores del usuario. A diferencia de los medicamentos, donde los eventos adversos suelen estar relacionados con efectos farmacológicos o variaciones individuales, los dispositivos tienen una variedad mucho mayor y se innovan con más frecuencia. Estas diferencias requieren estrategias específicas tanto en la fase previa a la comercialización como en la vigilancia posterior a la misma (Parvizi N, 2014). Por ejemplo, en el análisis de causalidad de los eventos adversos, los asociados a dispositivos médicos se evalúan no solo en relación con el propio dispositivo, sino con el procedimiento en el que se utilizan (Medical Device Coordination Group., 2022).

Guías, estándares y normas internacionales

La principal función de la autoridad reguladora en relación a los ensayos clínicos es la fiscalización de estos, verificando que los ensayos clínicos se ejecuten con riguroso cumplimiento a lo establecido y autorizado en el protocolo de investigación, y que se registran de acuerdo a las buenas prácticas de documentación emitidas por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2016) y que, además, se desarrollan bajo una conducta

ética enmarcada en la Declaración de Helsinki (AMM, 2015), así como con la norma de Buenas Prácticas Clínicas.

La norma sobre Buenas Prácticas Clínicas E6 R2 (BPC), es un proceso que establece e integra estándares de calidad científica y ética para el diseño, conducción, recolección y reporte de investigaciones clínicas que incluye la participación de sujetos humanos, detallando el papel que deben tener las partes involucradas en el desarrollo del mismo (ICH, 2016). La BPC es por excelencia, el fundamento sobre el cual debe realizarse cualquier investigación científica que esté relacionada con sujetos humanos.

Existe un estándar que es específico para investigaciones en dispositivos médicos, la ISO 14155: 2020 Investigaciones Clínicas de Dispositivos Médicos para sujetos humanos (ISO, 2020). Esta aborda consideraciones de éticas, protocolo y cuál debe ser su contenido, la justificación para el diseño de un ensayo clínico, planes de monitoreo, etiquetado de los dispositivos médicos en investigación, el comité de monitoreo de datos, manual del investigador y la gestión de riesgos de un dispositivo en investigación, donde se tomen en cuenta los riesgos detectados por el fabricante por uso o mal uso del dispositivo médico en investigación.

La gestión de riesgos es tan importante que existe un estándar específico para ello, la ISO 14971: Dispositivos médicos/productos sanitarios (MD) - Aplicación de la gestión del riesgo a los MD, aplicable a todo el ciclo de vida de un dispositivo médico, desde la concepción inicial hasta la retirada del servicio y el desecho final del mismo (ISO, 2019). Los documentos aquí mencionados son parte de la bibliografía internacional que corresponde al desarrollo de ensayos clínicos con dispositivos médicos como productos de investigación, estos son tomados como referencias para las decisiones regulatorias nacionales, de tal forma que todas las evaluaciones sean realizadas bajo la misma perspectiva, tomando en cuenta la naturaleza y clasificación de riesgo del dispositivo médico.

Generalidades del contexto nacional

Además de las directrices internacionales, la evaluación de ensayos clínicos en territorio de El Salvador se respalda con legislación propia. Respecto a los documentos legales nacionales, se puede mencionar primero la Ley de Medicamentos, (Asamblea Legislativa - República de El Salvador, 2012), además del RTS 11.03.02:21 Dispositivos Médicos. Requisitos para la regulación sanitaria de dispositivos médicos (OSARTEC, 2023). Los esfuerzos de robustecer la legislación y documentación técnica nacional que se están realizando, obedecen al cumplimiento de lo requerido por la Organización Mundial de la Salud, en su documento WHO Global Benchmarking Tool Plus Medical Devices (GBT+Medical Devices) for Evaluation of National Regulatory System Of Medical Products (WHO, 2023b), para evaluar los sistemas de regulación nacional de los países en el mundo.

La evaluación de un ensayo clínico utilizando un dispositivo médico como producto de investigación, sigue el proceso planteado en la Figura 3, en la cual, junto con la agencia reguladora nacional, DNM, participa el Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud (CNEIS), para que, en conjunto, se autorice y se emita una opinión favorable, respectivamente, sobre la realización de un ensayo en el territorio nacional.

Figura 3. Proceso de autorización de un ensayo clínico



Fuente: Elaboración propia

La DNM, como agencia reguladora nacional de El Salvador, y basándose en las guías, normativas y leyes internacionales y nacionales mencionadas, está preparada para la fiscalización de ensayos clínicos de dispositivos médicos. De esta forma, apoya la investigación e innovación de tecnologías, permitiendo que los prototipos de dispositivos médicos desarrollados en universidades, emprendimientos o la industria sean estudiados en un marco regulatorio equitativo y bien fundamentado. Por consiguiente, se asegura la calidad y fiabilidad de los resultados obtenidos en las investigaciones clínicas, lo que posibilitará la capitalización del conocimiento generado, al mismo tiempo que, se garantiza la salud de los participantes.

Referencias bibliográficas

1. AEMPS. (01 de 07 de 2019). Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Recuperado el 03 de 11 de 2023, de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/ensayosclinicos/
2. AMM. (2015). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos. Recuperado el 18 de octubre de 2023, de Asociación Mundial Médica: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
3. Asamblea Legislativa - República de El Salvador. (2012). Ley de Medicamentos. Recuperado el 18 de octubre de 2023, de Asamblea Legislativa - República de El Salvador: <http://cssp.gob.sv/wp-content/uploads/2016/05/Ley-de-Medicamentos.pdf>
4. Asamblea Legislativa - República de El Salvador. (2012). Reglamento General de la Ley de Medicamentos. Recuperado el 19 de octubre de 2023, de Asamblea Legislativa - República de El Salvador: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/REGLAMENTO-GENERAL-DE-LA-LEY-DE-MEDICAMENTOS.pdf>
5. Faris, O. &. (2017). An FDA Viewpoint on Unique Considerations for Medical-Device Clinical Trials. *New England Journal of Medicine*(14). Obtenido de <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1512592>
6. FDA, F. A. (2013). Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Obtenido de <https://www.fda.gov/media/81784/download?attachment>
7. GHTF. (2012). Principles of Medical Devices Classification. Recuperado el 11 de 2023, de <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/gh tf/final/sg1/technical-docs/gh tf-sg1-n77-2012-principles-medical-devices-classification-121102.pdf>
8. ICH. (2016). Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2). Recuperado el 8 de octubre de 2023, de ICH: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
9. ISO. (2019). Dispositivos médicos/productos sanitarios (MD) - Aplicación de la gestión de riesgo a los MD. Recuperado el 18 de octubre de 2023, de International Standard Organization.
10. ISO. (2020). Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good Clinical Practice. Obtenido de International Standard Organization.
11. Kerzberg, E. (2008). Manual de investigaciones clínicas y farmacológicas. Rosario, Argentina: Corpus Editorial. Obtenido de <https://elibro.net/es/ereader/bibliotecaudb/67149?page=1>.
12. Medical Device Coordination Group. (Octubre de 2022). Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745. Obtenido de Comisión Europea: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/41183?locale=en>.
13. Neugebauer, E. R. (2017). Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. *Trials*, 18(427). Obtenido de <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-2168-0#citeas>
14. OSARTEC. (2023). RTS 11.03.02:21 Dispositivos Médicos. Requisitos para la Regulación Sanitaria de Dispositivos Médicos.

Recuperado el 18 de octubre de 2023, de OSARTEC: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/RTS-dos-documentos23-08-2022.pdf>

15. Parvizi N, W. K. (Febrero de 2014). Regulation of medicines and medical devices: contrasts and similarities. *Clinical Medicine*, 14(1), 6-12. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5873624/pdf/clinmed-14-1-6.pdf>

16. Saha, P. S. (June de 1988). Clinical trials of medical devices and implants: ethical concerns. *EEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 7(2), 85-87. doi:10.1109/51.1982

17. Santarelli, D. (05 de Septiembre de 2018). Clinical Trials - Medical Device Trials. Obtenido de Genesis Research Services: <https://genesisresearchservices.com/clinical-trials-medical-device-trials/#>

18. Van Norman G, et al. (2016). Drugs, Devices, and the FDA: Part 2. *Journals of the American College of Cardiology*, 1(4). Obtenido de <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacbs.2016.03.009>

19. WHO. (2016). Guidance on good data and record management practices - Annex 5. Recuperado el 18 de octubre de 2023, de World Health Organization - Technical Report Series N°996: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/WHO_TRS_996_annex05.pdf

20. WHO. (2017). WHO Global Model Regulatory Framework for Medical Devices Including in Vitro Diagnostic Medical Devices. Obtenido de WHO Medical Device Technical Series: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255177/9789241512350-eng.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

21. WHO. (2023). Clinical Trials. Recuperado el 15 de noviembre de 2023, de World Health Organization: https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab_1

22. WHO. (2023). WHO Global Benchmarking Tool Plus Medical Devices (GBT+Medical Devices) for Evaluation of National Regulatory Systems of Medical Products. Obtenido de World Health Organization: <https://www.who.int/publications/m/item/08-GBT-MD-rev-VI-MD-ver-1-CT>